

DIABETES MELLITUS UND SPÄTSCHÄDEN

Eine Querschnittsuntersuchung
an 167 Patienten mit Typ I- und
Typ II-Diabetes

Sibylle Adam

*Diss.
München
1985*

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.N.Zöllner

DIABETES MELLITUS UND SPÄTSCHÄDEN

Eine Querschnittsuntersuchung an 167 Patienten mit Typ I- und
Typ II - Diabetes.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sibylle Adam

aus

München

Jahr

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.F.-D.Goebel

Mitberichterstatter: Prof. Dr.N.Zöllner

Dekan: Prof. Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.April 1985

A b s t r a c t

ADAM, SIBYLLE: DIABETES MELLITUS UND SPÄTSCHÄDEN

Eine Querschnittsuntersuchung an 167 Patienten mit TypI- und
TypII-Diabetes

In einer prospektiven Studie an 167 Diabetikern der Stoffwechselambulanz der Medizinischen Poliklinik München soll die Bedeutung der Stoffwechselkontrolle für die Manifestation von diabetischen Spätveränderungen untersucht werden. Die vorliegende Arbeit faßt die Ergebnisse der Erstuntersuchung der Patienten bei Aufnahme in die Studie zusammen.

Von den 167 beteiligten Diabetikern (76 Frauen, 91 Männer) hatten 59 ($\approx 35,3\%$) einen insulinpflichtigen TypI-Diabetes (IDDM), 108 ($\approx 64,7\%$) gehörten zum nichtinsulinabhängigen TypII-Diabetes (NIDDM). Das Durchschnittsalter betrug $59 \pm 13,5$ Jahre, die mittlere Diabetesdauer $12,5 \pm 8,4$ Jahre.

Eine diabetische Mikroangiopathie wiesen 41,9% (≈ 70) der Patienten auf, eine Neuropathie sogar 49,1 % (≈ 82). Häufigste Spätveränderung war die Hypertonie mit 54,5 % (≈ 91 Patienten). Eine Makroangiopathie war bei 46,1 % (≈ 77) erkennbar.

Die Häufigkeit der Mikroangiopathie nahm mit der Diabetesdauer zu ($p < 0,00001$). Die Mikroangiopathie bevorzugte insulinabhängige Diabetiker, schien von der Güte der Blutzuckereinstellung beeinflusst und war häufig kombiniert mit einer Mediasklerose. Zwischen der Manifestation einer Mikroangiopathie und einer Neuropathie wurde eine hoch signifikante Korrelation ($p < 0,00001$) deutlich. Die Neuropathie überzog ebenfalls bei TypI-Diabetikern. Eine Hypertonie trat signifikant häufiger bei Frauen als bei Männern auf ($p < 0,01$). Erhöhte Blutdruckwerte korrelierten mit TypII-Diabetes, Übergewicht, steigendem Alter sowie mit dem Auftreten einer Mediasklerose. Die Makroangiopathie zeigte einzig eine starke Zunahme mit dem Alter ($p < 0,001$).

Die vorläufigen Ergebnisse deuten lediglich auf eine Beeinflussung mikrovaskulärer Spätveränderungen bei Diabetikern durch die Qualität der Stoffwechseleinstellung hin. Der weitere Verlauf der Studie muß die beobachteten Korrelationen bestätigen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>I. Einleitung</u>	1
1. Klinische und morphologische Veränderungen bei der diabetischen Mikroangiopathie	1
2. Klinische und morphologische Veränderungen bei der diabetischen Polyneuropathie	5
3. Klinische und morphologische Veränderungen bei der diabetesbedingten Makroangiopathie	5
4. Mögliche Ursachen der diabetischen Spätfolgen	6
 <u>II. Patienten und Methoden</u>	 9
1. Patienten der Studie	9
2. Laborparameter	11
2.1 Blutzucker	11
2.2 Glukosurie und Proteinurie	11
2.3 Glykosyliertes Hämoglobin A1 (HbA1)	11
2.4 Kreatinin und Harnsäure	11
2.5 Serumlipide	11
3. Augen- und Nierenbefund und Mikroangiopathie	12
3.1 Retinopathie	12
3.2 Nephropathie	12
3.3 Mikroangiopathie	12

II

4. Neurologischer Befund und Neuropathie	12
5. Blutdruck und Hypertonie	13
6. Gefäßstatus und Makroangiopathie	13
7. Statistische Auswertung	14
III. Ergebnisse	15
1. Patienten der Studie	15
1.1 Geschlechtsverteilung	15
1.2 Diabetestyp	15
1.3 Alter	15
1.4 Alter der Patienten bei Manifestation des Diabetes	15
1.5 Diabetesdauer	19
1.6 Größe und Gewicht	19
1.7 Broca-Index	19
1.8 Familienanamnese	19
1.9 Rauchen	19
2. Laborparameter	24
2.1 Blutzucker	24
2.2 Glukosurie und Proteinurie	24
2.3 Glykosyliertes Hämoglobin A1 (HbA1)	24
2.4 Kreatinin und Harnsäure	24
2.5 Serumlipide	28
3. Augen- und Nierenbefund und Mikroangiopathie	28
3.1 Häufigkeit der diabetischen Retinopathie	28
3.2 Häufigkeit der Nephropathie	28
3.3 Häufigkeit der Mikroangiopathie	28

III

3.4	Mikroangiopathie und Diabetesdauer	32
3.5	Mikroangiopathie und Diabetestyp	32
3.6	Mikroangiopathie und Laborparameter	32
3.7	Mikroangiopathie und Mediasklerose	32
3.8	Mikroangiopathie und Geschlecht	36
3.9	Mikroangiopathie und Alter	36
3.10	Mikroangiopathie und familiäre Belastung mit Diabetes	36
3.11	Mikroangiopathie und Rauchen	36
4.	Neurologischer Befund und Neuropathie	36
4.1	Neurologischer Befund	36
4.2	Häufigkeit der Neuropathie	36
4.3	Neuropathie und Mikroangiopathie	38
4.4	Neuropathie und Diabetestyp	38
4.5	Neuropathie und Diabetesdauer	38
4.6	Neuropathie und Alter	38
4.7	Neuropathie und Geschlecht	38
4.8	Neuropathie und Mediasklerose	40
4.9	Neuropathie und Laborparameter	40
5.	Blutdruck und Hypertonie	40
5.1	Blutdruck	40
5.2	Häufigkeit der Hypertonie	40
5.3	Hypertonie und Geschlecht	40
5.4	Hypertonie und Alter	43
5.5	Hypertonie und Diabetestyp	43
5.6	Hypertonie und Broca-Index	43
5.7	Hypertonie und Mediasklerose	43

IV

5.8	Hypertonie und Laborparameter	43
5.9	Hypertonie und Rauchen	47
5.10	Hypertonie und Retinopathie	47
6.	Gefäßstatus und Makroangiopathie	47
6.1	Gefäßstatus	47
6.2	Mediasklerose	47
6.3	Häufigkeit der Makroangiopathie	47
6.4	Makroangiopathie und Alter	49
6.5	Makroangiopathie und Geschlecht	49
6.6	Makroangiopathie und Diabetestyp	49
6.7	Makroangiopathie und Diabetesdauer	49
6.8	Makroangiopathie und Broca-Index	49
6.9	Makroangiopathie und Laborparameter	49
6.10	Makroangiopathie und Rauchen	51
6.11	Makroangiopathie und Hypertonie	51
IV. Diskussion		55
V. Zusammenfassung		72
VI. Literaturverzeichnis		74
VII. Lebenslauf		95

I. EINLEITUNG

Schätzungen der Häufigkeit des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland belaufen sich auf 1 - 3 %, wobei mit zunehmendem Alter ein deutlicher Anstieg bis auf über 5 % zu verzeichnen ist (141). Somit leben in der BRD weit mehr als eine Million Diabetiker. Seit der ersten Anwendung von Insulin 1921 durch die Kanadier Banting und Best (213) hat sich für eine große Zahl von Betroffenen die Prognose ihrer Krankheit entscheidend gebessert. Während nach einer Untersuchung der Joslin Clinic in der Präinsulin-Ära das ketoazidotische Koma mit 74 % die Statistik der Todesursachen bei juvenilen Diabetikern anführte (156), gewannen seit August 1922, als Insulin in den Vereinigten Staaten für die Diabetesbehandlung zur Verfügung stand, kardiovaskuläre, renale und zerebrovaskuläre Spätfolgen mehr und mehr an Bedeutung (Abb.1) (126). In den letzten Jahrzehnten gehörten sie zu den führenden Todesursachen bei Diabetikern (40, 135, 154, 155, 158, 181, 187).

Heute bestimmen hauptsächlich diabetische Spätschäden wie die Mikroangiopathie, die an den großen Gefäßen auftretende Makroangiopathie und die Neuropathie die Lebensqualität und das Schicksal der zuckerkranken Patienten. Dadurch rücken Fragen nach der kausalen und formalen Pathogenese der diabetischen Spätveränderungen zunehmend in den Vordergrund des Interesses weltweiter medizinischer Forschungen. Noch wichtiger erscheint die Suche nach Wegen, Spätschäden beim Diabetiker zu verhindern oder ihre Manifestation möglichst lange hinauszuzögern.

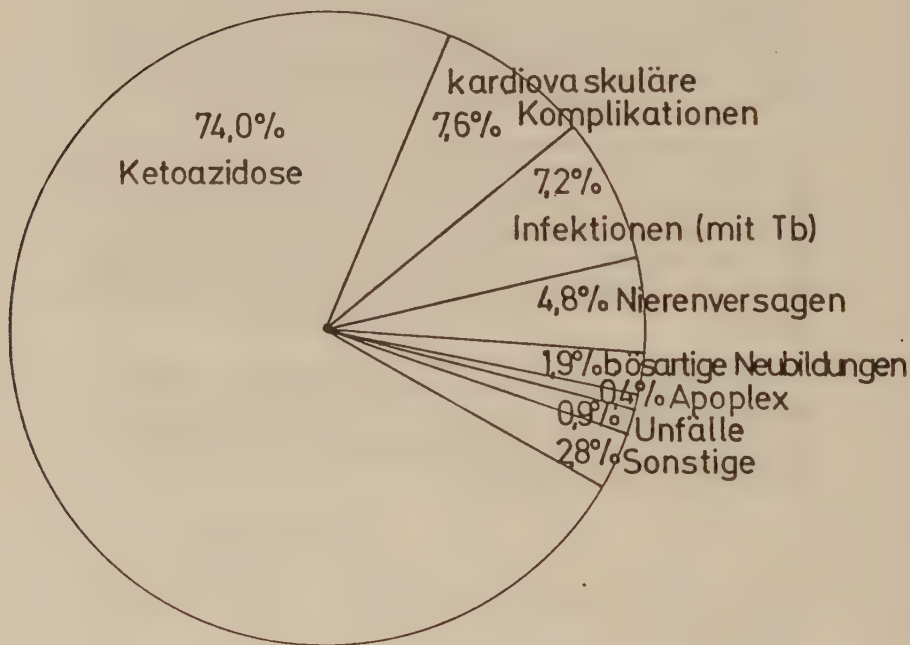
In dieser Arbeit soll deshalb versucht werden, einige Zusammenhänge aufzuzeigen zwischen klinischen Untersuchungsbefunden und laborchemischen Daten bei 167 Diabetikern der Stoffwechselambulanz der Medizinischen Poliklinik München und dem Auftreten von typischen diabetischen Spätveränderungen wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie und Makroangiopathie.

1. Klinische und morphologische Veränderungen bei der diabetischen

Mikroangiopathie

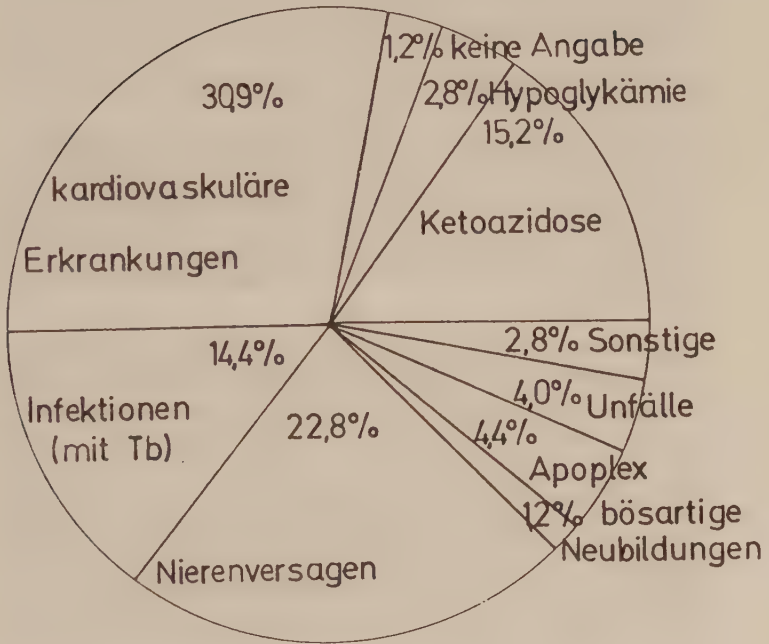
Die diabetische Mikroangiopathie, d.h. Veränderungen an den kleinen Gefäßen, manifestiert sich bevorzugt als Retinopathie am Auge und als Nephropathie an der Niere. Beide bleiben klinisch oft lange symptomlos.

Abb.1: Todesursachen von 457 Diabetikern bevor (Gruppe A) und nachdem (Gruppe B) Insulin 1922 zur Diabetesbehandlung eingeführt worden war. Aus einer Studie der Joslin Clinic über 782 Patienten mit juvenilem Diabetes, der zwischen 1883 und 1927 diagnostiziert wurde (156).



Gruppe A (208 Patienten)

Gruppe B (249 Patienten)



Erstes Zeichen einer beginnenden diabetischen Retinopathie ist der Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke, erkennbar am vermehrten Austritt von intravenös verabreichtem Fluoreszein aus den Netzhautgefäßen in den Glaskörper (37, 38, 48, 115). Die nicht-proliferative Retinopathie ist gekennzeichnet durch das Auftreten zahlreicher Mikroaneurysmen sowie kleinerer und größerer Hämorrhagien und Exsudate (4). Daneben kommt es zu sackförmigen Ausweitungen von Venolen und zu Verschlüssen von Netzhautarteriolen und -kapillaren (37). Beim Übergang in die proliferative Form treten wundernetzartige Gefäßneubildungen an der Retina hinzu, die zu gefährdeten Blutungen und zu einer sekundären Netzhautablösung führen können (153). In diesem Spätstadium führt die Retinopathie nicht selten zur Erblindung:

Der Diabetes mellitus gehört heute zu den häufigsten Ursachen der erworbenen Blindheit im Erwachsenenalter (13, 153).

Die Nephropathie beginnt mit einer den Patienten nicht belastenden Proteinurie, die oft mehrere Jahre lang das einzige klinische Zeichen der Nierenbeteiligung beim diabetischen Spätsyndrom bleibt (150). Erst bei weiterer Progression kommt eine Einschränkung der Nierenfunktion mit einem Anstieg harnpflichtiger Substanzen im Serum hinzu. Endstadium ist oft die Niereninsuffizienz mit den Folgen der Hämodialyse und der Transplantation (214).

Die früheste morphologische Veränderung bei der diabetischen Nephropathie besteht in einer Verdickung der glomerulären Basalmembran (16, 150, 215). Weiterhin kommt es zur Ablagerung von basalmembranähnlichem Material im Mesangium der Glomerula, der diffusen Glomerulosklerose (16, 216). Schreitet dieser Prozeß fort, entsteht die noduläre Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson (16, 215). Erst diese Ablagerung von kugelig angeordneten Mukopolysacchariden im glomerulären Mesangium gilt als für den Diabetes mellitus spezifisch (172). Begleitend bilden sich exsudative Läsionen und glomeruläre Aneurysmen sowie häufig zusätzlich tubuläre und interstitielle Veränderungen im Nierenparenchym. Komplizierend entstehen bei der diabetischen Nephropathie oft eine Pyelonephritis oder Papillenspitzennekrosen. An den Nierengefäßen zeigt sich zugleich meist eine ausgeprägte Arterio- und Arteriolosklerose (215).

2. Klinische und morphologische Veränderungen bei der diabetischen Polyneuropathie

Klinisches Frühzeichen einer diabetischen Neuropathie ist der Verlust des Achillessehnenreflexes, später auch des Patellarsehnenreflexes. Weiter treten Anästhesien, Parästhesien oder Hyperästhesien auf, oft begleitet von starken Schmerzen, besonders an den unteren Extremitäten (194). Nicht selten kommt es gleichzeitig zu einer Beteiligung motorischer Nerven mit Schwäche und Atrophie der innervierten Muskeln; seltener findet man eine Schädigung von Hirnnerven (194). Bei Befall des autonomen Nervensystems treten gastro-intestinale und urogenitale Funktionsstörungen sowie Einschränkungen der Kreislaufregulation hinzu (30, 81, 123).

Morphologisch fallen an den Nerven von zuckerkranken Menschen und Tieren segmentale Demyelinisierungen auf, was sich in einer Herabsetzung der sensiblen und motorischen Nervenleitungsgeschwindigkeit äußert (60, 222). Weiter fortgeschrittene Stadien der diabetischen Polyneuropathie gehen mit einer Vermehrung von Nervenbindegewebe, ungerichteter Proliferation von Schwann'schen Zellen und schließlich mit einer Axondegeneration einher (52, 188).

3. Klinische und morphologische Befunde bei der diabetes- bedingten Makroangiopathie

Bei der Makroangiopathie handelt es sich um eine beim Diabetiker frühzeitiger und in stärkerem Maße als beim Gesunden auftretende Herabsetzung der Elastizität des Arteriensystems durch Arteriosklerose (182), also keine für die Zuckerkrankheit spezifische Erscheinung. Eine besondere Form der Angiopathie der großen Gefäße ist die beim Diabetes mellitus gehäuft zu beobachtende Mönckeberg'sche Mediasklerose, eine vorwiegend die Tunica media der Extremitätenarterienwand betreffende Verkalkung (85, 221).

Klinisch im Vordergrund stehen vor allem die Koronarsklerose mit pektanginösen Beschwerden bis hin zum Herzinfarkt und späterer Herzinsuffizienz sowie die Zerebralsklerose mit der Gefahr apoplektischer Insulte. Die Folgen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit reichen von einer Claudicatio intermittens bis zur Gangrän bei völligem Sistieren der Gewebsdurchblutung (97).

4. Mögliche Ursachen der diabetischen Spätfolgen

Für die Entwicklung der Spätveränderungen des Diabetikers werden verschiedene Faktoren ursächlich verantwortlich gemacht (Tabelle 1):

Tabelle 1: Mögliche Ursachen der diabetischen Spätveränderungen

1. genetische Bedingungen
2. metabolische Faktoren
3. rheologische Veränderungen
4. immunologische Ursachen
5. hormonelle Einflüsse

Genetische Einflüsse auf die Ausbildung der diabetischen Mikroangiopathie unterstreichen Studien, die eine signifikante Korrelation zwischen speziellen HLA-Phänotypen bei Diabetikern und fortgeschrittenen Stadien der Retinopathie feststellen konnten (5, 75, 195). Andere Autoren (41, 142) dagegen beobachteten lediglich die Tendenz zu einer Häufung besonders des Typs HLA-Bw15 bei Patienten mit proliferativen Netzhautveränderungen. Wieder andere Untersuchungen (17, 29, 88, 91) bestreiten sogar jeglichen Zusammenhang zwischen bestimmten HLA-Antigenen und dem Auftreten mikrovaskulärer Spätfolgen. Auch neuere Untersuchungen an eineiigen Zwillingen und Drillingen messen genetischen Einflüssen im Hinblick auf die Entwicklung einer diabetischen Mikroangiopathie eher eine geringe Bedeutung bei (65, 113, 118).

Die größte Relevanz für das Auftreten von diabetischen Spätfolgen wird metabolischen Faktoren zugeschrieben, wobei jedoch die genauen Zusammenhänge und Abläufe vielfach noch hypothetisch und widersprüchlich erscheinen. Durch die beim Diabetiker vorhandene Hyperglykämie kommt es zu einem gesteigerten nichtenzymatischen Glukoseeinbau in Proteine. Besonders leicht nachzuweisen ist dies am Hämoglobinemolekül, was die in Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel bei Diabetikern im Vergleich zu Gesunden erhöhte Fraktion des glykosylierten Hämoglobins HbA1 zeigt (20, 65). Das glykosylierte

Hämoglobin A1c soll zu einer Linksverschiebung der O_2 -Dissoziationskurve mit der Folge einer herabgesetzten Sauerstoffabgabe im Gewebe führen (46). Ditzel und Standl (44) betrachten eine Gewebshypoxie, verursacht durch diese erhöhten HbA1c-Spiegel und verminderte 2,3-Diphosphoglyceratkonzentrationen der Erythrozyten - beides erhöht die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins - als Hauptursache mikroangiopathischer Veränderungen beim Diabetiker.

Mit der diabetischen Mikroangiopathie in Zusammenhang gebracht werden morphologische und biochemische Veränderungen der Basalmembran der kleinen Gefäße, besonders eindrucksvoll darstellbar an Kapillaren im Auge (15, 174) und in der Niere (104), im Skelettmuskel (103) und in der Haut (204). Die hierbei beobachtete Verdickung der Basalmembran führt Spiro (192, 193) auf eine durch das übermäßige Glukoseangebot vermehrte Bildung von Glykoproteinverbindungen zurück. Dabei soll die Aktivitätssteigerung einzelner an der Basalmembransynthese beteiligter Enzyme beim Diabetiker einen fehlerhaften Aufbau der Basalmembran verursachen. Auch andere Autoren (24, 36, 166, 169, 218) beschrieben bei Mensch und Tier Abweichungen in der Zusammensetzung der Basalmembran bei hyperglykämischer Stoffwechsellaage.

Darüber hinaus wurden Veränderungen verschiedener am Ablauf der Hämostase mitwirkender Faktoren bei Diabetikern mit einer Mikroangiopathie beobachtet (26, 55, 86, 94, 143, 165, 223). Andere Untersuchungen (6, 43, 121) wiederum machen eine Hyperviskosität des Blutes für die mikrovaskulären Spätveränderungen verantwortlich.

Daneben werden immunologische Ursachen für die Entwicklung der Mikroangiopathie beim Diabetiker erwogen. Diese Hypothese stützt sich auf die Beobachtung einer Ablagerung von Immunglobulinen und Serumproteinen im Glomerulumfilter (191, 217) sowie den Nachweis von Insulin-Antiinsulin-Komplexen an der kapillären Basalmembran bei Patienten mit diabetischer Nephropathie (2, 12).

Auch hormonelle Faktoren werden diskutiert. Nach Lundbaek (122) fördern erhöhte Wachstumshormonspiegel bei juvenilen Diabetikern direkt die Entstehung und Progression einer diabetischen Retinopathie. Gestützt wird diese Theorie durch die bei einigen Diabetikern beobachtete Besserung von Augenveränderungen nach Hypophysektomie (92, 112).

Mit der diabetischen Polyneuropathie in Zusammenhang gebracht wird der sogenannte "Sorbitol-Pathway". Dabei soll es durch die diabetesbedingte Hyperglykämie zu einer vermehrten Bildung und Ablagerung von Sorbitol und Fruktose in für Glukose frei permeablen Zellen kommen. Dies führt besonders in den Schwann'schen Zellen der

Nerven zu einer Schädigung des Gewebes, was sich in einer Herabsetzung der Nervenleitgeschwindigkeit äußert (63). Für die Bedeutung dieses biochemischen Ablaufes bei der Entwicklung diabetischer Nervenveränderungen ergeben sich Hinweise aus der Beobachtung einer Besserung der Nervenleitgeschwindigkeit (93) und sogar der Polyneuropathie (57) durch Hemmung der Sorbitolanhäufung unter Einsatz eines Aldose-Reduktase-Inhibitors.

Andere Autoren sehen die vermehrte nichtenzymatische Glykosylierung der Proteine peripherer Nerven (211) oder Veränderungen an den Vasa nervorum (31) als relevant für die neurologischen Störungen bei Diabetikern an.

Mit der Pathogenese der Makroangiopathie des Diabetikers in Beziehung gesetzt werden Veränderungen der Erythrozytenoberfläche, hervorgerufen durch einen erhöhten Gehalt Lysin-gebundener Glukose (220). Aus der verstärkten Glykosylierung von Lipoproteinen ergeben sich neuerdings ebenfalls interessante Hinweise auf Störungen des Lipidstoffwechsels, was möglicherweise zur Erklärung des gesteigerten Arteriosklerose-risikos bei Diabetikern beitragen kann (220). Fettstoffwechselveränderungen werden als Ursache atherosklerotischer Gefäßläsionen vielfach diskutiert (10, 53). Auch verschiedene Abweichungen in der Thrombozytenfunktion sollen angeblich eine Rolle spielen bei der Entwicklung makroangiopathischer Gefäßläsionen (26, 145, 223).

Schon dieser Auszug aus der Vielzahl der Konzepte und Theorien macht deutlich, wie unklar die Pathogenese der Spätfolgen des Diabetes heutzutage noch ist. Mit Sicherheit kann jedoch nicht nur ein einzelner Ursachenfaktor für die auftretenden Veränderungen verantwortlich gemacht werden. Vielmehr handelt es sich höchstwahrscheinlich um ein multifaktorielles Geschehen, dessen verschiedene Komponenten auch heute noch nicht zuverlässig beurteilt werden können. Um so zwingender ist es deshalb, den Einfluß der Qualität der Stoffwechselkontrolle beim Diabetes auf das Auftreten von diabetischen Spätveränderungen zu untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit werden die Daten der Erstuntersuchung von 167 Diabetikern bei Aufnahme in eine prospektive Studie zur Frage nach dem Einfluß der Qualität der Stoffwechseleinstellung auf die Manifestation von Diabetesspätfolgen ausgewertet. Während der Laufzeit der Studie unterziehen sich die Patienten in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen bezüglich ihrer Stoffwechsel-lage und des Auftretens von Spätfolgen ihrer Krankheit. Aus den Ergebnissen sollen Rückschlüsse gezogen werden hinsichtlich der Auswirkungen der Güte der Stoffwechselkontrolle auf die Ausbildung von diabetischen Spätveränderungen.

II. Patienten und Methoden

1. Patienten der Studie

Die Studie wird durchgeführt an 167 ambulant behandelten Diabetikern der Stoffwechselambulanz der Medizinischen Poliklinik München. Nach freiwilliger Einverständniserklärung des Patienten wurden die Untersuchungen zur Aufnahme in die Studie zwischen dem 1. Februar 1980 und dem 30. April 1981 vorgenommen.

Alle Daten wurden anhand eines standardisierten Aufnahmeboogens erhoben wie ihn das beigefügte Muster auf Seite 10 zeigt.

Neben allgemeinen Angaben wie Geschlecht, Lebensalter und Alter bei Manifestation des Diabetes wurde das Auftreten eines Diabetes mellitus, einer Adipositas, Hypertonie oder Gicht in der Familie des untersuchten Patienten vermerkt. Anamnestisch von Interesse waren auch die Rauchgewohnheiten der Diabetiker, insbesondere die genaue Zahl der täglich konsumierten Zigaretten sowie die Dauer des Nikotingenusses.

Nach der Klassifikation gemäß den Richtlinien der WHO (1980) (100) wurde ein insulinpflichtiger Typ I-Diabetes (IDDM) von einem nichtinsulinabhängigen Typ II-Diabetes (NIDDM) unterschieden, der mit Diät allein oder mit Diät und oralen Antidiabetika behandelt werden konnte. Die Diabetesdauer wurde in Jahren angegeben.

Von jedem Patienten wurden die Körpergröße in cm und das Gewicht in kg ermittelt. Mit Hilfe dieser Ergebnisse ließ sich der Broca-Index nach folgender Formel berechnen:

$$\text{Broca-Index} = \frac{\text{Gewicht}}{\text{Größe} - 100} \times 100 \, \%$$

Für Frauen wurde dieser Wert noch mit dem Faktor 0,9 multipliziert.

2. Laborparameter

2.1 Blutzucker

Bei der Aufnahmeuntersuchung wurde bei jedem Patienten ein postprandialer Blutzuckerwert mit der enzymatischen Hexokinase-Methode bestimmt. Fiel dieser Wert sehr hoch oder sehr niedrig aus, erfolgte ca. eine Stunde später eine zweite Blutzuckerkontrolle.

2.2 Glukosurie und Proteinurie

Anhand einer vom Patienten mitgebrachten Probe des Sammelurins der letzten 24 Stunden wurde die renale Glukosurie mit dem Beckmann-Analysator gemessen. In derselben Probe wurde die Proteinausscheidung nach der Biuret-Methode bestimmt.

2.3 Glykosyliertes Hämoglobin A1 (HbA1)

Zur genaueren Beurteilung der Stoffwechsellage wurde außerdem mikrosäulenchromatographisch mit Hilfe des "Fast Hemoglobin Test System" (Firma Panchem) das glykosylierte Hämoglobin A1 (HbA1) gemessen. Die Normwerte reichten von 4,5 % bis 8,5 %.

2.4 Kreatinin und Harnsäure

Im Serum wurde weiterhin das Kreatinin mit der Jaffé-Reaktion und die Harnsäure enzymatisch mit Hilfe von Uricase bestimmt. Kreatininwerte von 1,3 mg/100 ml oder mehr galten als pathologisch. Bei einer Hyperurikämie lagen die Harnsäurewerte über 6,1 mg/100 ml bei Frauen und höher als 6,6 mg/100 ml bei Männern.

2.5 Serumlipide

Hinweise auf Störungen des Lipidstoffwechsels ergaben sich aus den mit enzymatischen Farbttests ermittelten Triglyzerid- und Cholesterinwerten. Je nach Alter lag der Normbereich für Triglyzeride zwischen 40 und 200 mg/100 ml und für das Cholesterin zwischen 140 und 250 mg/100 ml.

3. Augen- und Nierenbefund und Mikroangiopathie

3.1 Retinopathie

Die Untersuchung der Patienten hinsichtlich des Vorliegens einer diabetischen Retinopathie führte die Universitätsaugenklinik München durch. Die Retinopathie wurde in verschiedene Stadien unterteilt. Stadium 0 bedeutete einen normalen Retinabefund, sowohl bei ophthalmologischer als auch bei angiographischer Untersuchung. Im Stadium I ließ lediglich das Fluoreszenzangiogramm erste pathologische Veränderungen erkennen. Beim Stadium II wies der Patient bereits exsudative Läsionen an der Netzhaut auf. Die proliferative Retinopathie wurde als Stadium III bezeichnet.

3.2 Nephropathie

Als Ausdruck einer diabetischen Nephropathie angesehen wurde eine Proteinurie und/oder eine Serumkreatininerhöhung auf 1,3 mg/100 ml oder darüber.

3.3 Mikroangiopathie

Alle Patienten, die Augenveränderungen im Sinne einer diabetischen Retinopathie und/oder Zeichen einer Nephropathie aufwiesen, wurden zusammengefaßt in einer Gruppe von Diabetikern mit Mikroangiopathie.

4. Neurologischer Befund und Neuropathie

Zur Beurteilung des neurologischen Status wurden beidseitig die Patellar- (PSR) und Achillessehnenreflexe (ASR) geprüft. Außerdem wurden die Patienten nach subjektiven Empfindungsstörungen an den Beinen gefragt. Darüber hinaus wurde nach objektiven Sensibilitätsstörungen gesucht. Von einer Neuropathie ging man aus bei Diabetikern mit einem nicht auslösbaren PSR oder ASR und/oder objektivierbaren Sensibilitätsstörungen an den unteren Extremitäten.

5. Blutdruck und Hypertonie

Bei jedem Patienten erfolgte eine Blutdruckmessung gemäß der Methode nach Riva-Rocci.

Entsprechend der WHO-Definition wurden alle Diabetiker mit einem systolischen Blutdruckwert über 160 mmHg und/oder einem diastolischen Wert größer als 95 mmHg als Hypertoniker eingestuft. Dazu zählten außerdem Patienten mit niedrigeren Druckwerten infolge einer antihypertensiven Therapie.

6. Gefäßstatus und Makroangiopathie

Zur Abklärung obliterierender Gefäßveränderungen wurden bei allen Patienten die Aa.carotides beidseitig palpiert, und es wurde auskultatorisch nach Strömungsgeräuschen über den Carotiden und den Femoralarterien gesucht.

Mit Hilfe der Doppler-Sonographie-Methode erfolgte ein Vergleich der Drucke der A.tibialis posterior und der A.dorsalis pedis beider Beine mit dem Oberarmdruck. Bei einem regelrechten Gefäßbefund überschreitet der Druck in den peripheren Arterien den Oberarmdruck oder erreichte ihn zumindest.

Diese dopplersonographisch ermittelten Drucke in den Arterien der unteren Extremitäten wurden in der vorliegenden Studie zur Beurteilung des peripheren arteriellen Gefäßsystems herangezogen. Stellvertretend Auskunft über den Zustand der größeren Gefäße mußten die klinisch leicht zu untersuchenden Aa.carotides und femorales geben. Die direkte Beurteilung der beim Diabetiker häufig pathologisch veränderten Koronargefäße ist mit hinreichender Sicherheit nur durch aufwendigere Verfahren möglich. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit Druckminderungen in den Unterschenkelarterien und Strömungsgeräusche bzw. mangelnde Durchblutung der Carotiden oder Femoralarterien als klinische Parameter für das Ausmaß der Arteriosklerose herangezogen und mit dem Oberbegriff Makroangiopathie bezeichnet.

Alle Patienten mit obliterierender Angiopathie, d.h. Personen, bei denen bei der Doppler-Sonographie-Untersuchung mindestens ein Druckwert der A.tibialis posterior oder dorsalis pedis eines Beines mehr als 10 mmHg niedriger lag als der gleichzeitig gemessene Oberarmdruck, wurden gemeinsam mit Diabetikern mit einer nicht tastbaren A.carotis oder mit Strömungsgeräuschen über den Carotiden oder Femoralarterien zur Gruppe der Patienten mit Makroangiopathie gerechnet.

Eine Mönckeberg'sche Mediasklerose, d.h. eine vorwiegend die Media der Extremitätenarterien betreffende Verkalkung wurde anhand von Röntgenaufnahmen beider Vorfüße diagnostiziert.

7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Befunde erfolgte unter Einsatz der Informationsstatistik (minimum discrimination information statistic) 2I zur Prüfung von Mehrfeldertafeln auf Unabhängigkeit oder Homogenität (177).

III. Ergebnisse

1. Patienten der Studie

1.1 Geschlechtsverteilung

Von den 167 an der Studie beteiligten Diabetikern sind 76 ($\approx 45,5\%$) Frauen und 91 ($\approx 54,5\%$) Männer.

1.2 Diabetestyp

59 ($\approx 35\%$) der 167 untersuchten Diabetiker hatten einen insulinabhängigen Typ I-Diabetes (IDDM); 108 ($\approx 65\%$) gehörten zum nichtinsulinabhängigen Typ II-Diabetes (NIDDM). Von diesen 108 Typ II-Diabetikern nahmen 75 % (≈ 81) blutzuckersenkende Tabletten, lediglich bei einem Viertel (≈ 27) der insulinunabhängigen Diabetiker ließ sich der Diabetes allein mit Diät therapieren (Abb.2).

1.3 Alter

Das Durchschnittsalter sämtlicher Patienten betrug $59 \pm 13,5$ Jahre (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) mit einem Bereich von 22 - 81 Jahren. Die Altersverteilung ist Abb. 3 zu entnehmen.

Die insulinpflichtigen Diabetiker waren erheblich jünger als die Typ II-Diabetiker (2I-Statistik = 19,1; $p < 0,001$; FG = (Freiheitsgrade)4).

1.4 Alter der Patienten bei Manifestation des Diabetes

Im Durchschnitt betrug bei den 167 im Rahmen der Studie untersuchten Patienten das Alter $46,7 \pm 15,5$ Jahre bei Manifestation des Diabetes mit einem Bereich zwischen 5 und 77 Jahren. Die Typ I-Diabetiker waren beim Auftreten ihrer Krankheit mit $36,4 \pm 16,8$ Jahren (Bereich 5 - 73 Jahre) durchschnittlich sehr viel jünger als die Typ II-Diabetiker mit $52,3 \pm 11,3$ Jahren (Bereich 21 - 77 Jahre) (2I-Statistik = 22,0; $p < 0,001$; FG = 4) (Abb.4).

Abb.2: Behandlung der 167 untersuchten Diabetiker

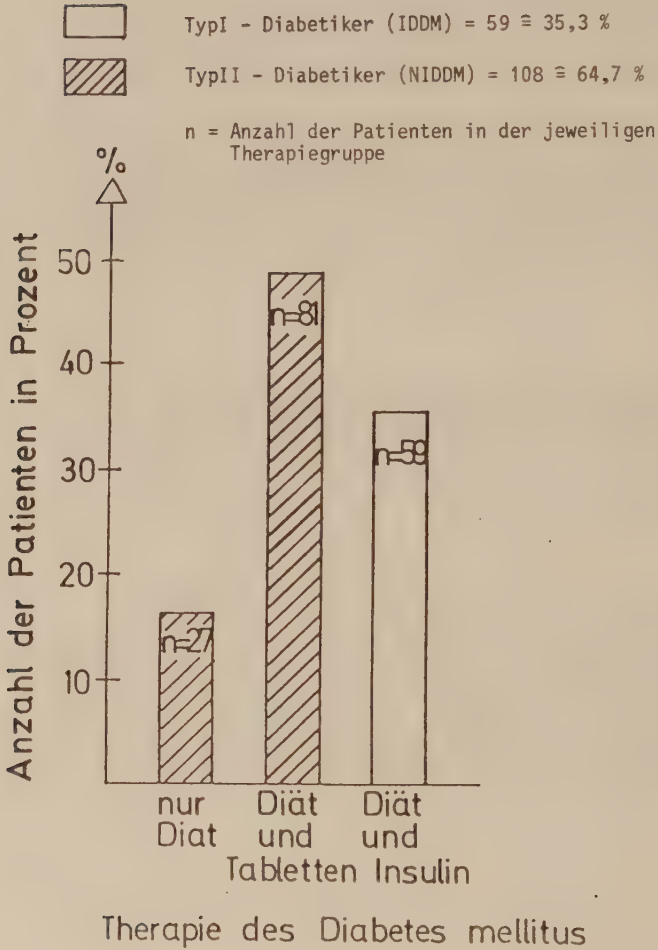


Abb.3: Altersverteilung der 167 untersuchten Diabetiker

n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Altersgruppe

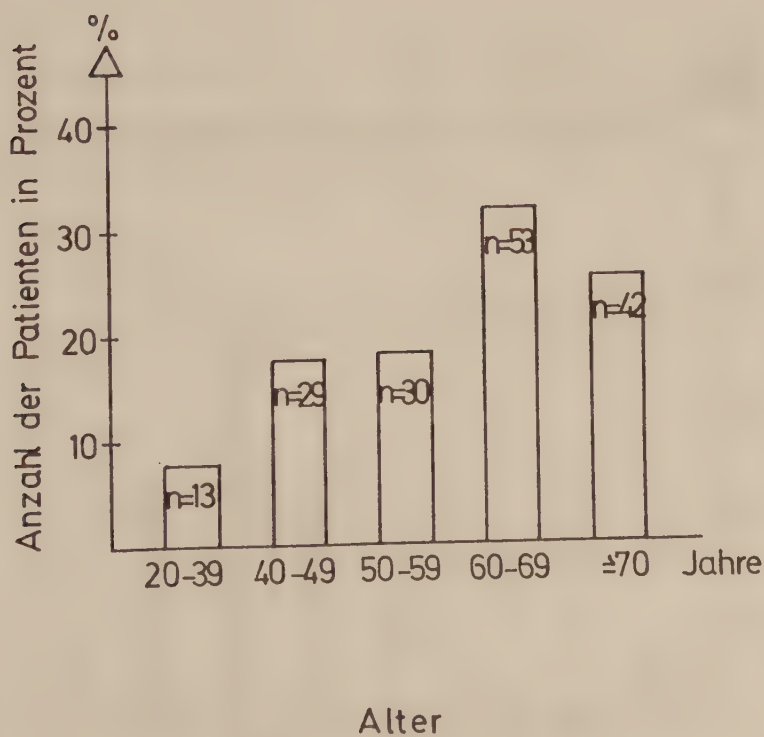
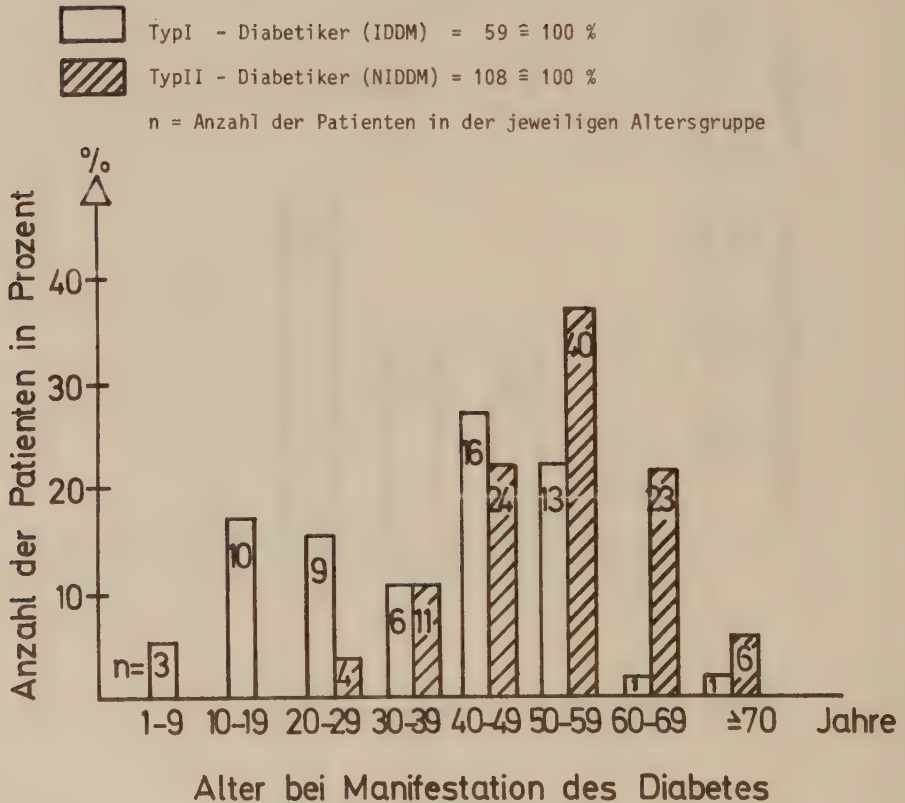


Abb.4: Alter der 167 Diabetiker bei Manifestation des Diabetes, unterteilt nach Diabetestypen. Die TypI-Diabetiker waren bei Manifestation des Diabetes signifikant jünger als die TypII-Diabetiker (2I-Statistik = 22,0; $p < 0,001$; FG = 4).



1.5 Diabetesdauer

Die Diabetesdauer betrug durchschnittlich $12,5 \pm 8,4$ Jahre mit einem Bereich von 1 - 35 Jahren. Eine Krankheitsdauer von weniger als 5 Jahren wiesen 36 ($\approx 22\%$) Patienten auf. Ebenso viele Diabetiker (36 $\approx 22\%$) litten seit 20 Jahren oder sogar noch länger an der Zuckerkrankheit (Abb. 5).

Bei den 59 Typ I-Diabetikern war die Diabetesdauer mit durchschnittlich $16,5 \pm 9,3$ Jahren (Bereich 1 - 35 Jahre) signifikant länger als bei den Typ II-Diabetikern mit $10,3 \pm 7,0$ Jahren (Bereich 1 - 35 Jahre) (2I-Statistik = 23,8; $p < 0,0001$; FG = 4) (Abb. 5 a).

1.6 Größe und Gewicht

Die durchschnittliche Körpergröße der untersuchten Diabetiker erreichte $166 \pm 9,3$ cm (Bereich 144 - 191 cm) bei einem mittleren Gewicht von $72 \pm 14,0$ kg (Bereich 42 - 117 kg).

1.7 Broca-Index

Der Broca-Index betrug durchschnittlich $116 \pm 22,4\%$ (Bereich 76 - 191 %). Mehr als 20 % (≈ 35) der Patienten gehörten mit einem Broca-Index von 130 % oder darüber zu den stark übergewichtigen Diabetikern (Abb. 6).

1.8 Familienanamnese

Bei 79 ($\approx 47\%$) Patienten kam ein Diabetes mellitus in der Familienanamnese vor, bei 69 ($\approx 41\%$) Adipositas, bei 55 ($\approx 33\%$) Hypertonie und lediglich bei einem einzigen Patienten Gicht (Tabelle 2). Die Häufigkeit des Auftretens der genannten Krankheiten in den Familien der Typ I- und Typ II-Diabetiker ist Tabelle 2 a und 2 b zu entnehmen.

1.9 Rauchen

91 ($\approx 55\%$) der 167 Diabetiker gaben an, Nichtraucher zu sein, 38 ($\approx 23\%$) waren Raucher, 37 ($\approx 22\%$) hatten früher einmal geraucht; keine Angaben bezüglich seines Tabakkonsums machte ein Patient.

Abb.5: Diabetesdauer bei 167 Diabetikern

n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe

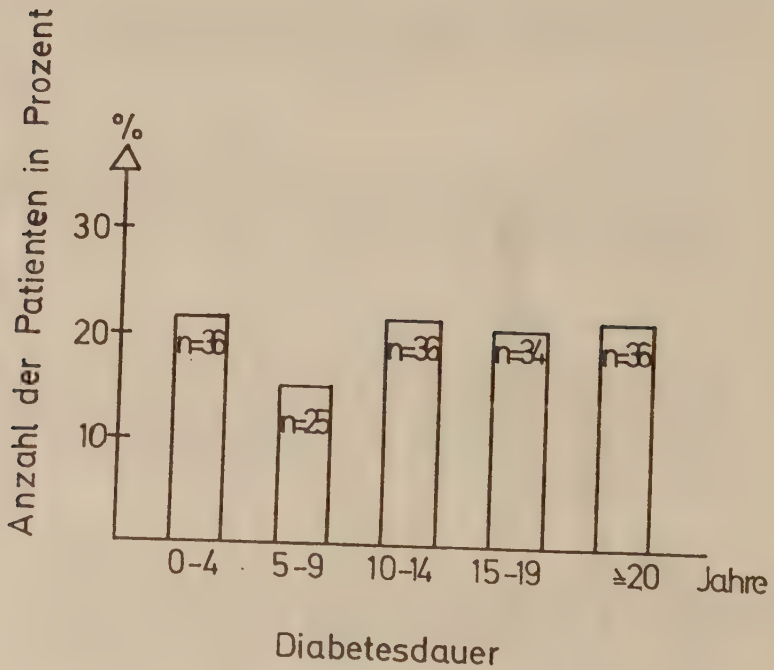


Abb.5 a: Signifikanter Unterschied in der Diabetesdauer zwischen TypI- und TypII-Diabetikern (2I-Statistik = 23,8; $p < 0,0001$; FG = 4)

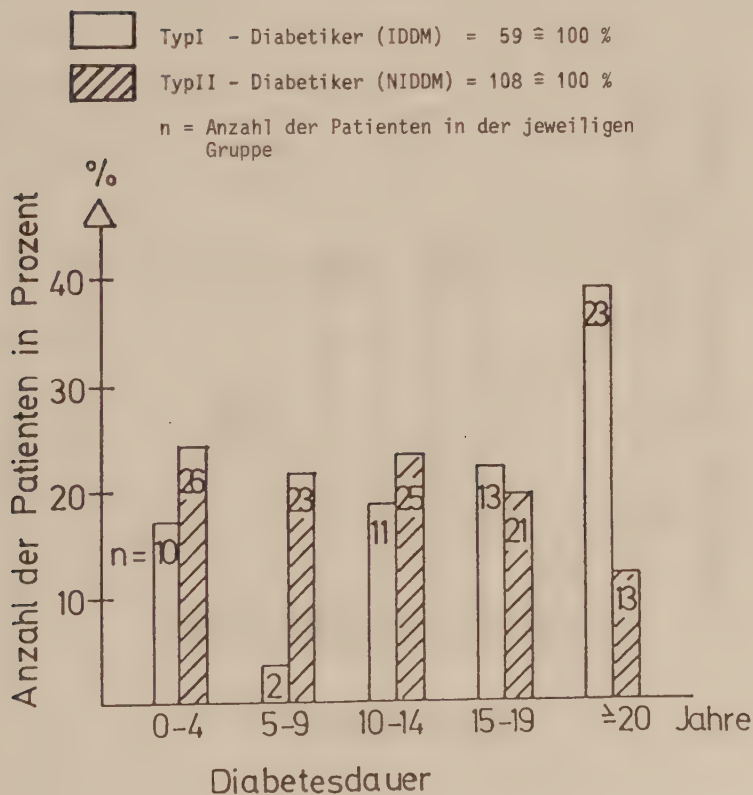


Abb.6: Verteilung des Broca-Indicis bei 166 Diabetikern

n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gewichtsklasse

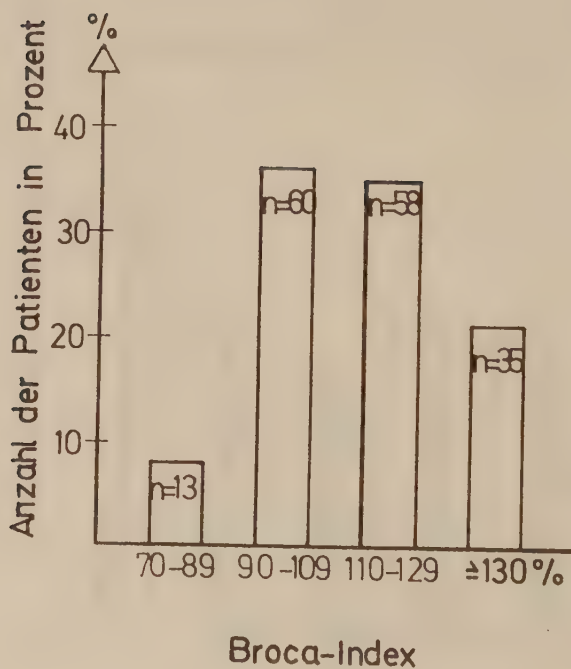


Tabelle 2: Häufigkeit von Diabetes, Adipositas, Hypertonie und Gicht in der Familienanamnese von 167 Diabetikern

	ja	nein	keine Angabe
Diabetes	79 47,3 %	83 49,7 %	5 3,0 %
Adipositas	69 41,3 %	93 55,7 %	5 3,0 %
Hypertonie	55 32,9 %	107 64,1 %	5 3,0 %
Gicht	1 0,6 %	161 96,4 %	5 3,0 %

Tabelle 2 a: Häufigkeit von Diabetes, Adipositas, Hypertonie und Gicht in der Familienanamnese von 59 Typ I-Diabetikern

	ja	nein	keine Angabe
Diabetes	28 47,5 %	29 49,2 %	2 3,4 %
Adipositas	21 35,6 %	37 62,7 %	1 1,7 %
Hypertonie	19 32,2 %	38 64,4 %	2 3,4 %
Gicht	1 1,7 %	55 92,2 %	3 5,1 %

Tabelle 2 b: Häufigkeit von Diabetes, Adipositas, Hypertonie und Gicht in der Familienanamnese von 108 Typ II-Diabetikern

	ja	nein	keine Angabe
Diabetes	51 47,2 %	54 50,0 %	3 2,7 %
Adipositas	48 44,4 %	56 51,9 %	4 3,7 %
Hypertonie	36 33,3 %	69 63,9 %	3 2,7 %
Gicht	- -	106 98,1 %	2 1,9 %

2. Laborparameter

2.1 Blutzucker

Der ca. eine Stunde postprandial bestimmte 1. Blutzuckerwert betrug im Durchschnitt $217 \pm 77,8$ mg/100 ml (Bereich 44 - 400 mg/100 ml). Bei 104 Patienten erfolgte etwa eine Stunde später eine zweite Blutzuckeruntersuchung, die ebenfalls einen Durchschnittswert von $217 \pm 91,8$ mg/100 ml (Bereich 33 - 448 mg/100 ml) ergab (Abb. 7 und 7 a).

2.2 Glukosurie und Proteinurie

Die Glukoseausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin belief sich durchschnittlich auf $18 \pm 30,4$ g mit Schwankungen von Harnzuckerfreiheit bis zu einer Glukosurie von 176 g. 70 (≈ 44 %) Patienten waren harnzuckerfrei, bei 6 Diabetikern wurde die Glukosurie nicht angegeben (Abb. 8).

Nur 14 (≈ 8 %) Patienten wiesen eine Proteinurie auf, bei 142 (≈ 85 %) war der Urin frei von Eiweiß (Tabelle 4).

2.3 Glykosyliertes Hämoglobin A1 (HbA1)

Das bei 155 Diabetikern bestimmte HbA1 erreichte einen Durchschnittswert von $10,8 \pm 2,6$ % (Bereich 4 - 17 %). Die genaue Verteilung der HbA1-Werte ist im einzelnen Abb. 9 zu entnehmen.

2.4 Kreatinin und Harnsäure

Das Serumkreatinin lag durchschnittlich bei $1,1 \pm 0,67$ mg/100 ml (Bereich 0,6 - 9,1 mg/100 ml). 137 (≈ 82 %) Patienten wiesen ein normales Kreatinin auf, nur bei 30 (≈ 18 %) Diabetikern war es pathologisch verändert (Tabelle 4).

Die bei 143 Patienten gemessene Harnsäure erreichte einen Mittelwert von $4,6 \pm 1,3$ mg/100 ml (Bereich 1,5 - 10,0 mg/100 ml). Eine Hyperurikämie hatten 4 Männer und 5 Frauen.

Bei den 9 Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten lag bei 5 gleichzeitig eine Einschränkung der Nierenfunktion vor mit einer Proteinurie und/oder Serumkreatininerhöhung (2I-Statistik = 6,6; $p < 0,05$; FG = 2).

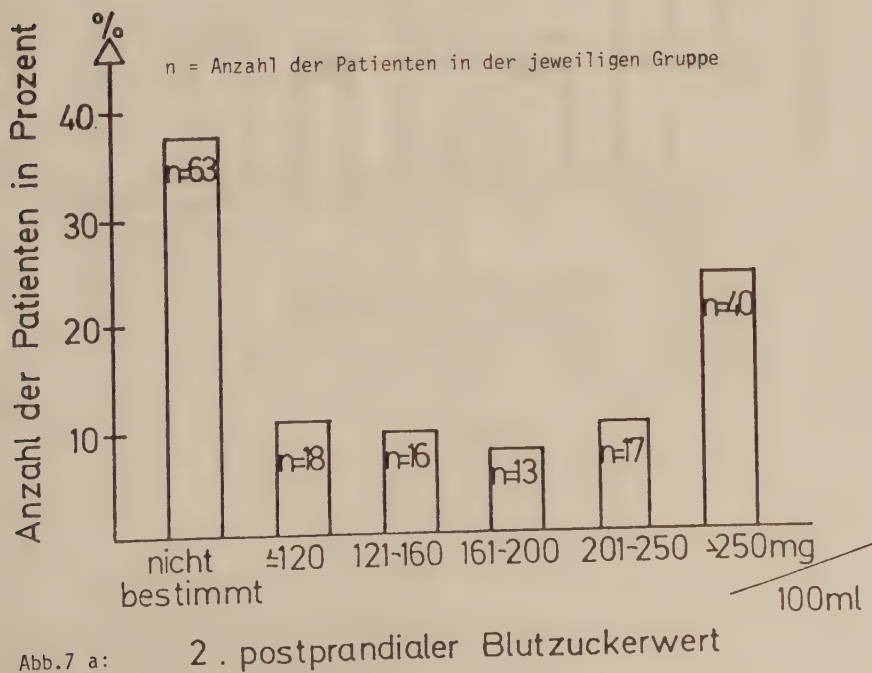
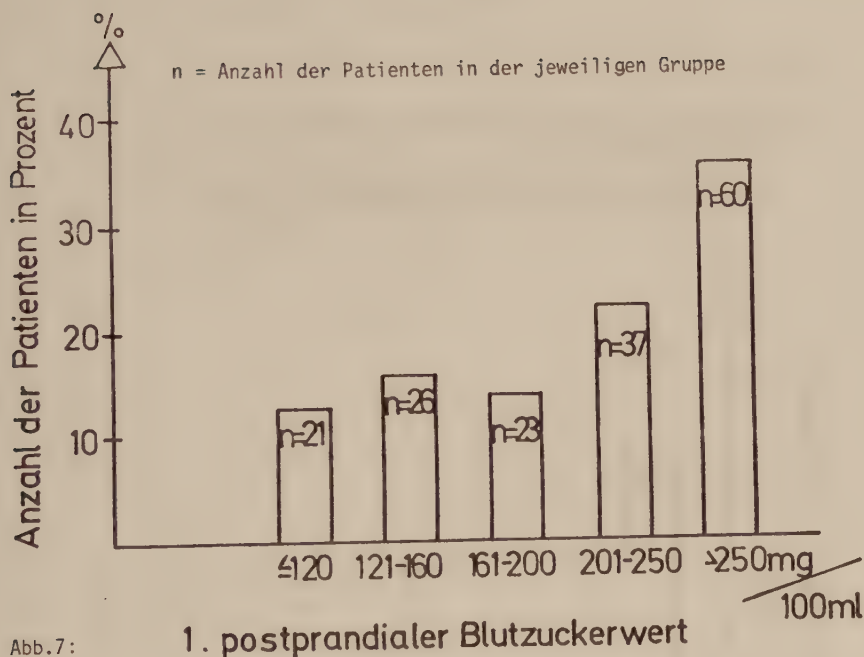


Abb. 8: Glukosurie von 161 Diabetikern, bestimmt im 24-Stunden-Sammelurin

n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe

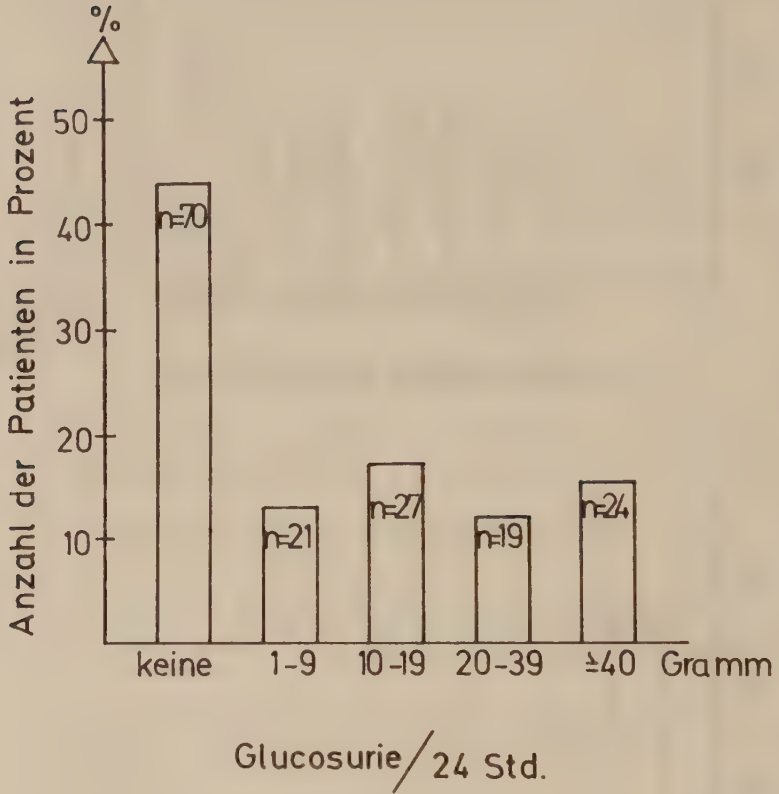
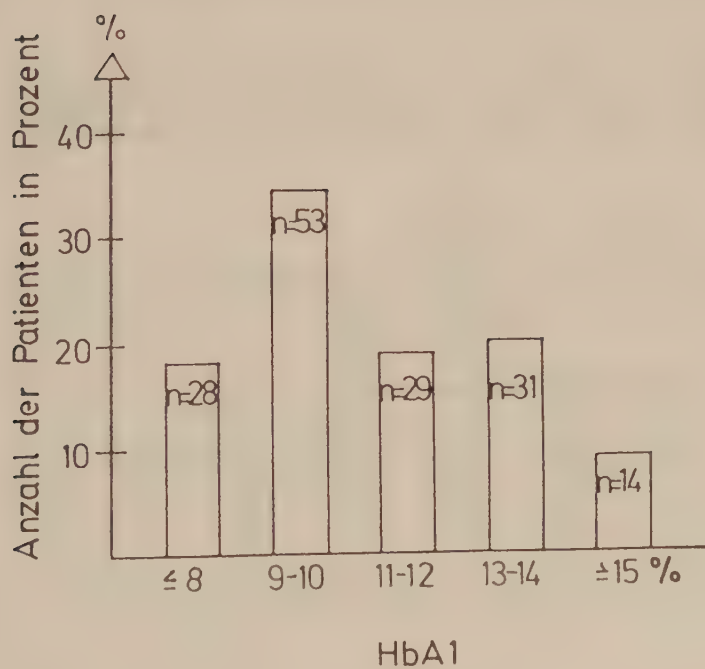


Abb. 9: HbA1-Werte bei 155 Diabetikern

n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe



2.5 Serumlipide

Von den Lipiden lagen die Triglyzeride im Mittel bei $209 \pm 217,7$ mg/100 ml mit einem Bereich von 44 - 2020 mg/100 ml. Bei den Cholesterinwerten ergab sich ein Mittelwert von $219 \pm 55,4$ mg/100 ml mit Werten von 112 - 395 mg/100 ml. Die genaue Verteilung der Lipidwerte zeigt Abb. 10.

3. Augen- und Nierenbefund und Mikroangiopathie

3.1 Häufigkeit der diabetischen Retinopathie

Bei 99 ($\approx 59\%$) der 167 an der Studie beteiligten Patienten fand sich kein Hinweis auf eine diabetische Retinopathie, 55 ($\approx 33\%$) Diabetiker ließen entsprechende Augenveränderungen erkennen, 13 ($\approx 8\%$) Patienten wurden nicht ophthalmologisch untersucht (Tabelle 3).

Bei Typ I-Diabetikern trat signifikant häufiger eine Retinopathie auf als bei insulinunabhängigen Diabetikern (2I-Statistik = 17,8; $p < 0,001$; FG = 3). Die Verteilung der Netzhautbefunde gesondert nach Diabetestypen veranschaulichen die Tabellen 3 a und 3 b.

3.2 Häufigkeit der Nephropathie

Eine Nephropathie, d.h. eine Proteinurie und/oder einen pathologischen Kreatininwert hatten nur 20 % (≈ 34) der an der Studie beteiligten Patienten (Tabelle 4).

3.3 Häufigkeit der Mikroangiopathie

Insgesamt wiesen von den untersuchten 167 Diabetikern 70 ($\approx 42\%$) eine Mikroangiopathie im Sinne der obigen Definition auf (Tabelle 12).

Abb. 10: Verteilung der Serumlipide (Triglyzeride und Cholesterin) bei 166 Diabetikern

n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe

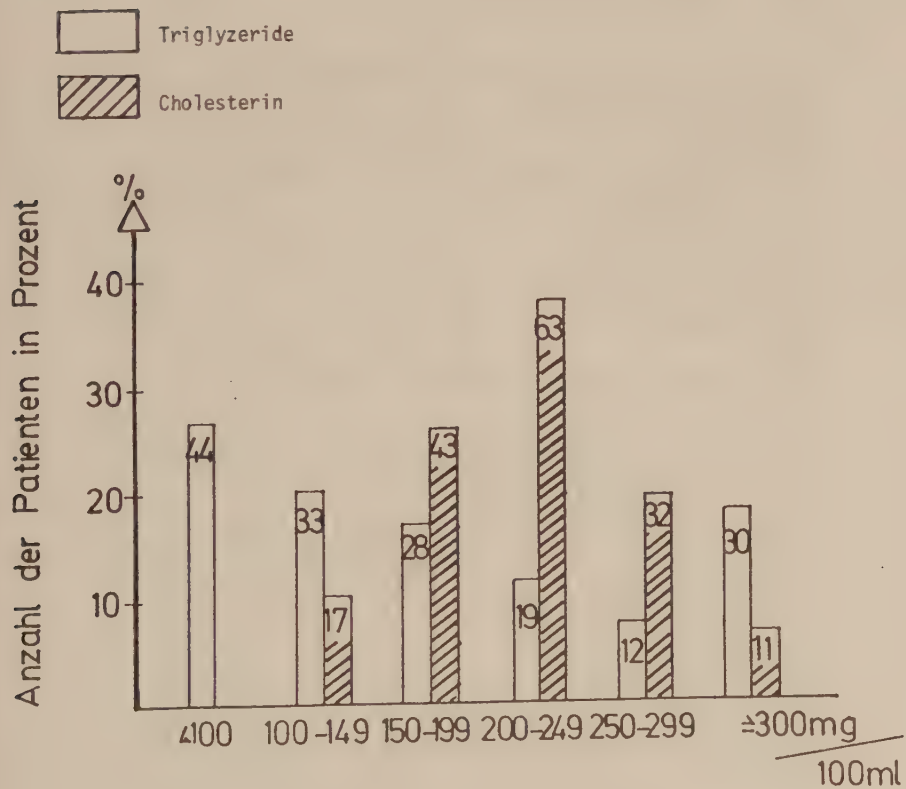


Tabelle 3: Häufigkeit der Retinopathie bei 167 Diabetikern

Augenbefund	Anzahl	Prozent
keine Retinopathie	99	59,3 %
Retinopathie Stadium I	33	19,8 %
Retinopathie Stadium II	11	6,6 %
Retinopathie Stadium II	11	6,6 %
keine Angabe	13	7,8 %
Summe	167	100,0 %

Tabelle 3 a: Häufigkeit der Retinopathie bei 59 TypI-Diabetikern

Augenbefund	Anzahl	Prozent
keine Retinopathie	25	42,4 %
Retinopathie Stadium I	15	25,4 %
Retinopathie Stadium II	6	10,2 %
Retinopathie Stadium III	9	15,3 %
keine Angabe	4	6,8 %
Summe	59	100,0 %

Tabelle 3 b: Häufigkeit der Retinopathie bei 108 Typ II-Diabetikern

Augenbefund	Anzahl	Prozent
keine Retinopathie	74	68,5 %
Retinopathie Stadium I	18	16,7 %
Retinopathie Stadium II	5	4,6 %
Retinopathie Stadium III	2	1,9 %
keine Angabe	9	8,3 %
Summe	108	100,0 %

Tabelle 4: Proteinurie, Serumkreatininwerte und Häufigkeit
der Nephropathie bei 167 Diabetikern

Nierenbefund	Anzahl	Prozent
keine Proteinurie	142	85,0 %
Proteinurie	14	8,4 %
keine Angabe	11	6,6 %
Kreatinin $< 1,3$ mg/100 ml	137	82,0 %
Kreatinin $\geq 1,3$ mg/100 ml	30	18,0 %
keine Nephropathie	133	79,6 %
Nephropathie	34	20,4 %
Summe	167	100,0 %

3.4 Mikroangiopathie und Diabetesdauer

Entscheidende Bedeutung für die Manifestation einer Mikroangiopathie hatte die Diabetesdauer: Mit zunehmender Krankheitsdauer häuften sich die Spätschäden an Auge und Niere signifikant (2I-Statistik = 29,8; $p < 0,00001$; FG = 4). Von den 36 Patienten mit einer Diabetesdauer von weniger als 5 Jahren hatten lediglich 5 ($\approx 14\%$) eine Mikroangiopathie. Nach 10 - 14 Jahren während der Krankheit wiesen dagegen fast 40 % (14/36) diese Veränderungen auf, und nach mehr als 20 jähriger Diabetesdauer waren sogar 75 % (27/36) von einer Mikroangiopathie betroffen (Abb.11).

3.5 Mikroangiopathie und Diabetestyp

Eine Mikroangiopathie trat häufiger bei insulinpflichtigen Typ I-Diabetikern auf als bei nur mit Diät oder eventuell zusätzlich mit oralen Antidiabetika behandelten Typ II-Diabetikern (2I-Statistik = 9,5; $p < 0,01$; FG = 1). Von den 59 Insulin spritzenden Diabetikern zeigten deutlich über die Hälfte (34 $\approx 58\%$) pathologische Befunde im Sinne einer Mikroangiopathie, während von den 108 Typ II-Diabetikern nur ein Drittel (36 $\approx 33\%$) befallen war (Tabelle 5).

3.6 Mikroangiopathie und Laborparameter

Statistisch zu sichern war ein Zusammenhang zwischen Mikroangiopathie und Glukosurie (2I-Statistik = 12,4; $p < 0,02$; FG = 4) und HbA1 (2I-Statistik = 10,9; $p < 0,05$; FG = 4) (Abb. 12). Prozentual am häufigsten trat eine Retinopathie oder Nephropathie auf bei einer Glukoseausscheidung zwischen 10 und 19 g/24-Stunden und bei HbA1-Werten von 15 % oder noch mehr.

Die übrigen Stoffwechselparameter jedoch ließen keine Assoziation zur Häufigkeit des Auftretens einer Mikroangiopathie erkennen.

3.7 Mikroangiopathie und Mediasklerose

Bei Patienten mit Mikroangiopathie kam häufiger als statistisch erwartet gleichzeitig eine Mediasklerose vor (2I-Statistik = 6,7; $p < 0,05$; FG = 2).

Abb. 11: Zunahme der Häufigkeit der Mikroangiopathie mit der Diabetesdauer (2I-Statistik = 29,8; $p < 0,00001$; FG = 4)

n = Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Diabetesdauer

x = Anzahl der Patienten mit Mikroangiopathie in der jeweiligen Gruppe

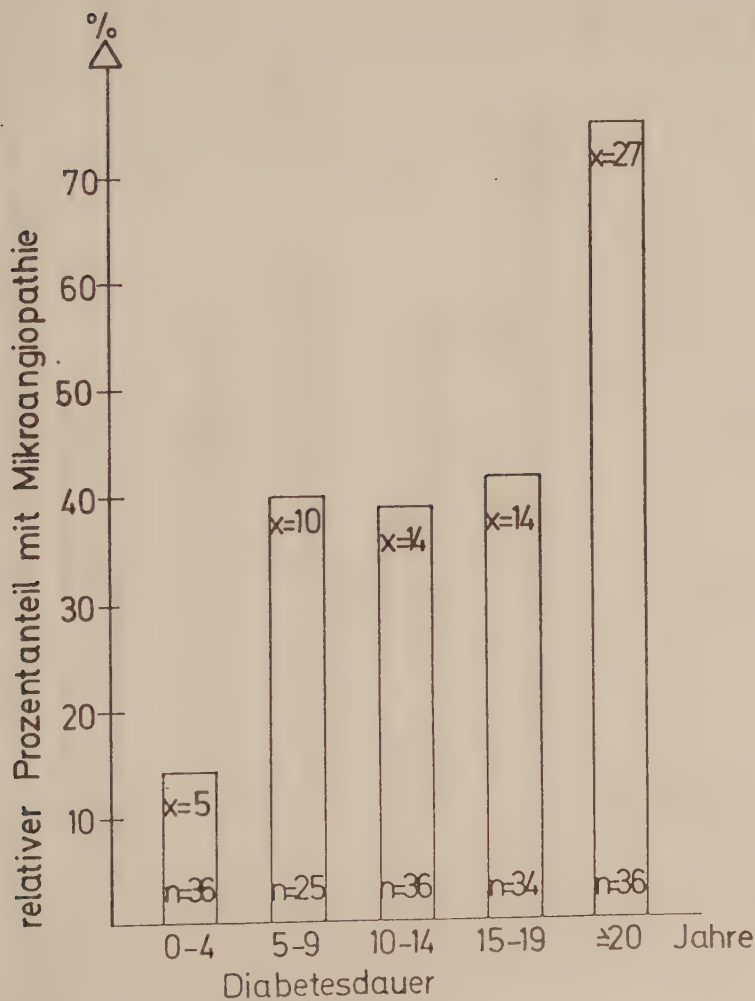


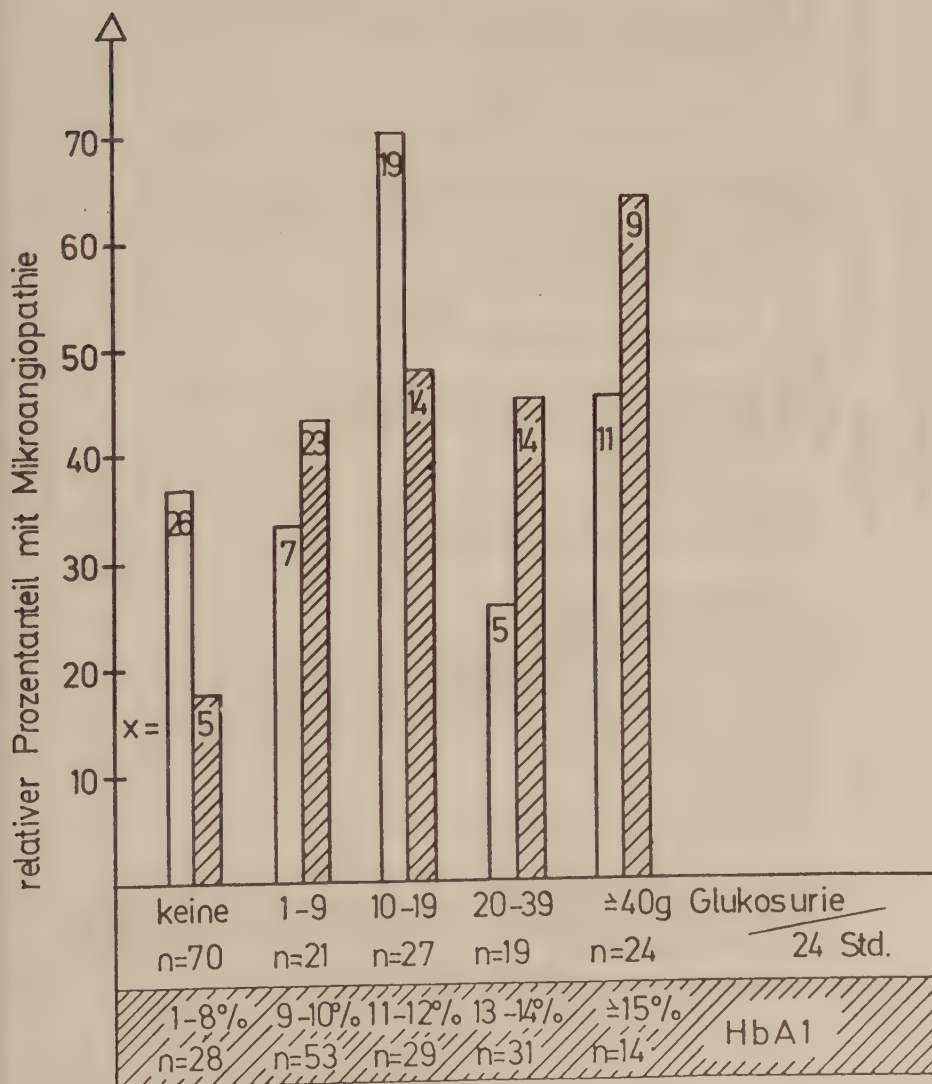
Tabelle 5: Häufigkeit der Mikroangiopathie bei Typ I-
und Typ II-Diabetikern (2I-Statistik = 9,5;
 $p < 0,01$; FG = 1)

Diabetestyp	keine Mikroangiopathie		Mikroangiopathie		Summe	
Typ I	25	42,4 %	34	57,6 %	59	100,0 %
Typ II	72	66,7 %	36	33,3 %	108	100,0 %
Summe	97	58,1 %	70	41,9%	167	100,0 %

Abb. 12: Glukosurie (2I-Statistik = 12,4; $p < 0,02$; FG = 4) und HbA1-Werte (2I-Statistik = 10,9; $p < 0,05$; FG = 4) in Zusammenhang mit der Häufigkeit einer Mikroangiopathie

n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe

x = Anzahl der Patienten mit Mikroangiopathie in der jeweiligen Gruppe



3.8 Mikroangiopathie und Geschlecht

Beide Geschlechter waren gleich häufig von einer Mikroangiopathie betroffen.

3.9 Mikroangiopathie und Alter

Die Häufigkeit des Auftretens einer Mikroangiopathie zeigte keine Abhängigkeit vom Alter der Patienten.

3.10 Mikroangiopathie und familiäre Belastung mit Diabetes

Mikroangiopathische Spätveränderungen an Auge und Niere fanden sich nicht öfter bei Diabetikern mit stärkerer familiärer Krankheitsbelastung aufgrund des Vorkommens eines Diabetes mellitus in der Familienanamnese.

3.11 Mikroangiopathie und Rauchen

Bei rauchenden Diabetikern war eine Mikroangiopathie nicht häufiger anzutreffen als bei Nichtrauchern.

4. Neurologischer Befund und Neuropathie

4.1 Neurologischer Befund

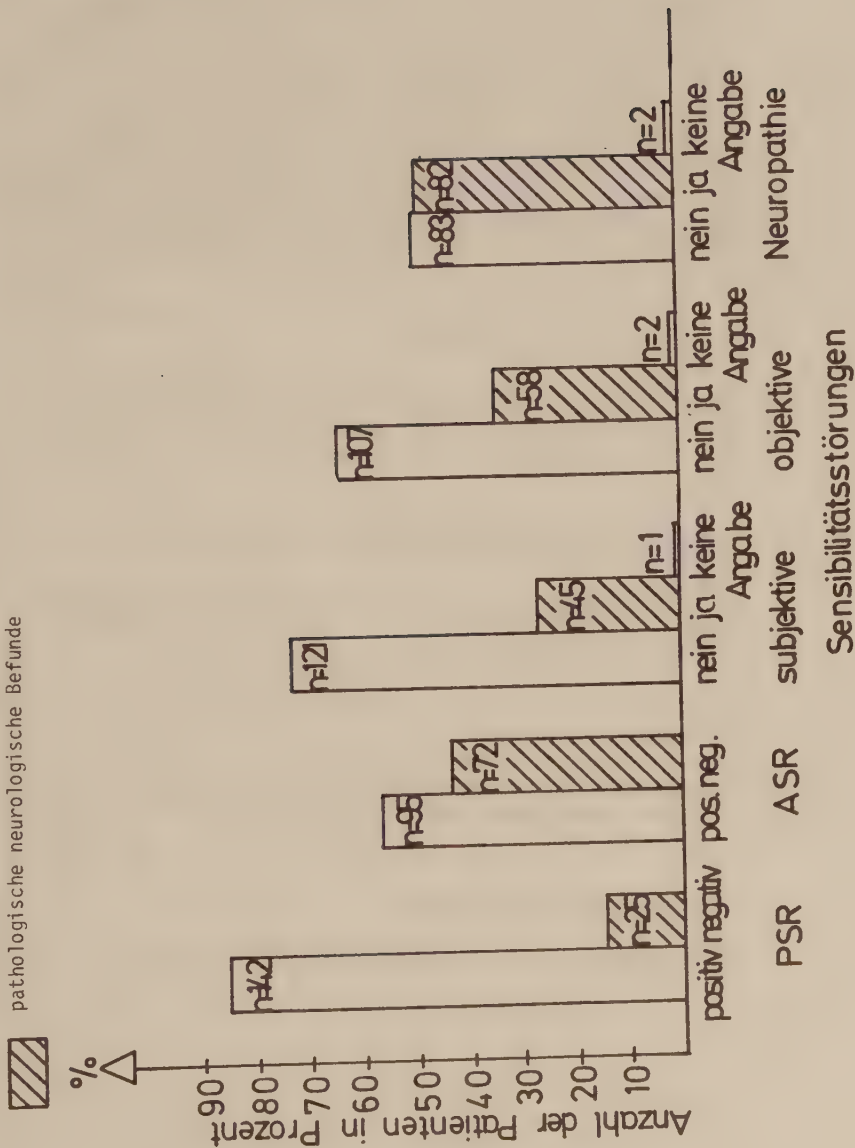
Der Patellarsehnenreflex (PSR) konnte bei 142 ($\approx 85\%$) der untersuchten Diabetiker ausgelöst werden, der Achillessehnenreflex (ASR) war jedoch nur bei 95 ($\approx 57\%$) positiv. 45 ($\approx 27\%$) Patienten klagten über subjektive Sensibilitätsstörungen, objektive Ausfälle fanden sich dagegen bei 58 ($\approx 35\%$) Diabetikern (Abb.13).

4.2 Häufigkeit der Neuropathie

Gemäß der gegebenen Definition wiesen 82 ($\approx 49\%$) der untersuchten Diabetiker eine Neuropathie auf, fast ebenso viele (83 $\approx 50\%$) waren frei von neuropathischen Störungen, bei 2 Patienten lagen keine Angaben vor (Abb. 13).

n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe

pathologische neurologische Befunde



4.3 Neuropathie und Mikroangiopathie

Zwischen dem gleichzeitigen Auftreten einer Neuropathie und einer Mikroangiopathie wurde eine hoch signifikante Korrelation deutlich (2I-Statistik = 22,1; $p < 0,00001$; FG = 1). Von den 165 neurologisch untersuchten Patienten wiesen 49 ($\approx 30\%$) beide Veränderungen gemeinsam auf, 63 ($\approx 38\%$) waren völlig frei von diesen zwei Diabetesfolgen (Tabelle 6). Bei 39 ($\approx 24\%$) Diabetikern trat eine Kombination von Retinopathie und Neuropathie auf (2I-Statistik = 19,5; $p < 0,001$; FG = 4). Bei 27 ($\approx 16\%$) Patienten waren gleichzeitig neurologische Komplikationen und Nierenveränderungen nachweisbar (2I-Statistik = 15,9; $p < 0,0001$; FG = 1). Retinopathie und Nephropathie korrelierten untereinander jedoch nur schwach (2I-Statistik = 10,8; $p < 0,05$; FG = 4).

4.4 Neuropathie und Diabetestyp

Ein Zusammenhang zu erkennen war ebenfalls zwischen Diabetestyp und Häufigkeit neurologischer Störungen: Insulinabhängige Patienten waren öfter betroffen als Typ II-Diabetiker (2I-Statistik = 5,2; $p < 0,05$; FG = 1) (Tabelle 7).

4.5 Neuropathie und Diabetesdauer

Die Diabetesdauer spielte bei dem untersuchten Patientenkollektiv keine entscheidende Rolle für die Manifestation neurologischer Veränderungen.

4.6 Neuropathie und Alter

Es ließ sich kein Einfluß des Alters auf die Häufigkeit des Auftretens einer Neuropathie nachweisen.

4.7 Neuropathie und Geschlecht

Die Neuropathie zeigte keine Bevorzugung eines Geschlechts.

Tabelle 7: Häufigkeit von Neuropathie und Mikroangiopathie
(2I-Statistik = 22,1; $p < 0,00001$; FG = 1)

	Neuropathie	keine Neuropathie	Summe
Mikroangiopathie	49 29,7 %	20 12,1 %	69 41,8 %
keine Mikroangiopathie	33 20,0 %	63 38,2 %	96 58,2 %
Summe	82 49,7 %	83 50,3 %	165 100,0 %

Tabelle 7: Häufigkeit der Neuropathie bei Typ I- und Typ II-
Diabetikern (2I-Statistik = 5,2; $p < 0,05$; FG = 1)

Diabetestyp	Neuropathie	keine Neuropathie	Summe
Typ I	35 60,3 %	23 39,7 %	58 100,0 %
Typ II	47 43,9 %	60 56,1 %	107 100,0 %
Summe	82 49,7 %	83 50,3 %	165 100,0 %

4.8 Neuropathie und Mediasklerose

Ein Zusammenhang zwischen dem gleichzeitigen Auftreten einer Neuropathie und einer Mediasklerose ließ sich nicht erkennen.

4.9 Neuropathie und Laborparameter

Statistisch ließ sich keine Beziehung sichern zwischen der Häufigkeit des Auftretens der diabetischen Polyneuropathie und irgendeinem der Stoffwechselparameter wie Blutzuckerwerten, HbA1, Glukosurie, Serumlipiden oder Harnsäure.

5. Blutdruck und Hypertonie

5.1 Blutdruck

Der systolische Blutdruck erreichte einen mittleren Meßwert von $155 \pm 24,7$ mmHg (Bereich 100 - 230 mmHg), der diastolische Blutdruck von $91 \pm 12,1$ mmHg (Bereich 70 - 160 mmHg).

5.2 Häufigkeit der Hypertonie

Ein über 160 mmHg erhöhter systolischer Blutdruck wurde bei 57 (≈ 34 %) der 167 Patienten gemessen; eine diastolische Hypertonie über 95 mmHg hatten 48 (≈ 29 %) Diabetiker. 52 (≈ 31 %) Patienten wurden mit antihypertensiven Medikamenten behandelt.

Von den 167 untersuchten Diabetikern wiesen 91 ($\approx 54,5$ %) eine Hypertonie gemäß der obigen Definition auf (Abb. 14).

5.3 Hypertonie und Geschlecht

In der vorgelegten Studie wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Häufigkeit des Auftretens einer Hypertonie bei Diabetikern und dem Geschlecht der Patienten deutlich (21-Statistik = 7,3; $p < 0,01$; FG = 1); bei den Frauen trat sehr viel häufiger ein Bluthochdruck auf. 66 % ($\approx 50/76$) der weiblichen Diabetiker zeigten erhöhte Blutdruckwerte, jedoch nur 45 % ($\approx 41/91$) der männlichen Patienten (Tabelle 8).

Abb. 14: Verteilung der Blutdruckwerte und Häufigkeit der Hypertonie bei 167 Diabetikern

n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe

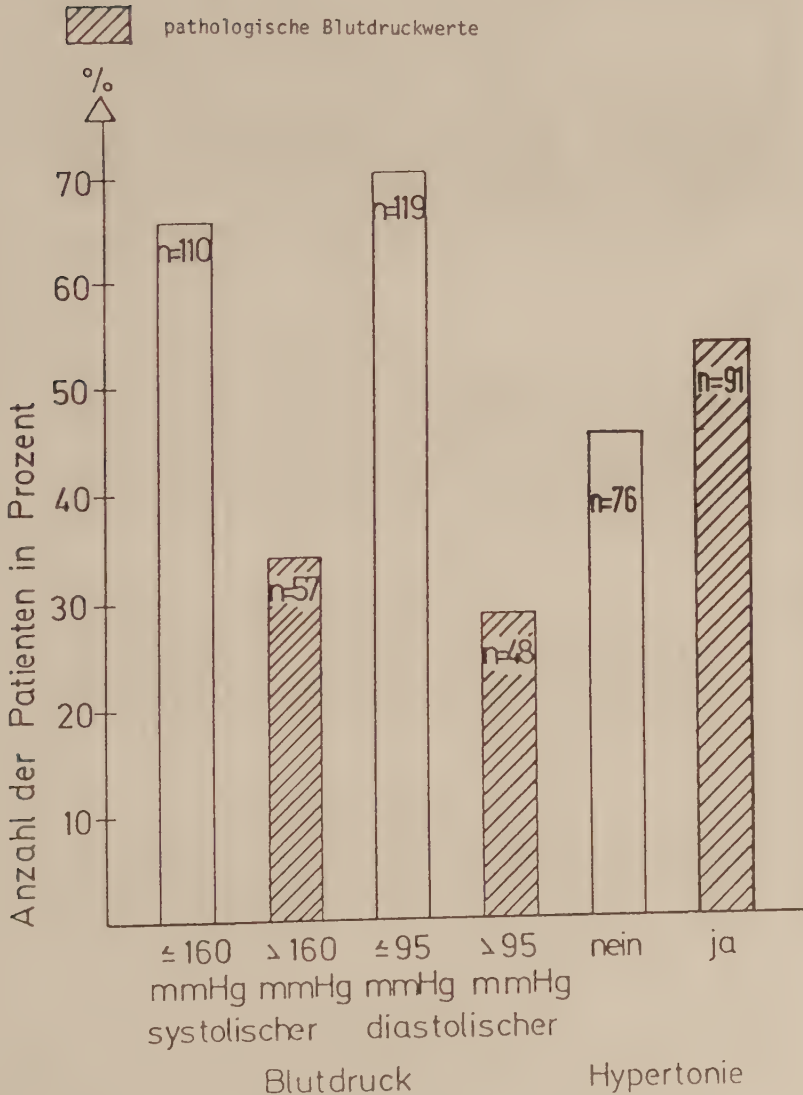


Tabelle 8: Geschlechtsverteilung und Hypertonie bei 167
Diabetikern (2I-Statistik = 7,3; $p < 0,01$; FG = 1)

	Hypertonie	keine Hypertonie	Summe
Männer	41 45,1 %	50 54,9 %	91 100,0 %
Frauen	50 65,8 %	26 34,2 %	76 100,0 %

5.4 Hypertonie und Alter

Die Hypertonie trat bevorzugt im höheren Alter auf (2I-Statistik = 11,4; $p < 0,05$; FG = 4). Patienten zwischen 50 und 59 Jahren hatten rund zur Hälfte (16/30 $\approx$ 53 %) erhöhte Blutdruckwerte. Von den 42 Diabetikern im Alter über 70 Jahre waren nahezu zwei Drittel (27 $\approx$ 64 %) betroffen (Abb.15).

5.5 Hypertonie und Diabetestyp

Ein Zusammenhang zwischen dem Diabetestyp und der Häufigkeit erhöhter Blutdruckwerte ließ sich statistisch nachweisen. Von den 108 Typ II-Diabetikern waren 68 ($\approx$ 63 %) Hypertoniker, von den 59 insulinpflichtigen Patienten dagegen nur 23 ($\approx$ 39 %) (2I-Statistik = 10,0; $p < 0,01$; FG = 1) (Tabelle 9). Allerdings waren die nichtinsulinabhängigen Diabetiker erheblich älter (2I-Statistik = 19,1; $p < 0,001$; FG = 4).

5.6 Hypertonie und Broca-Index

Eine deutliche Korrelation des Körpergewichts mit der Höhe des Blutdrucks ließ sich sichern. Selbst nach rechnerischer Ausklammerung des Einflusses des Geschlechts auf das Gewicht - die Frauen waren häufiger stark übergewichtig als die männlichen Diabetiker (2I-Statistik = 35,1; $p < 0,00001$; FG = 3) - ergab sich eine hoch signifikante Zunahme der Hypertonie bei Patienten mit erhöhtem Körpergewicht (2I-Statistik = 24,5; $p < 0,001$; FG = 6) (Abb. 16).

5.7 Hypertonie und Mediasklerose

Bei Hypertonikern trat häufiger als erwartet eine Mediasklerose auf. 39 % ($\approx$ 35/91) der Patienten mit einem Bluthochdruck hatten gleichzeitig eine Mediasklerose (2I-Statistik = 7,0; $p < 0,05$; FG = 2).

5.8 Hypertonie und Laborparameter

Bei den untersuchten Diabetikern fand sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Hypertonie und Hyperglykämie, Hyperlipidämie oder Hyperurikämie.

Abb. 15: Häufigkeit einer Hypertonie in den verschiedenen Altersgruppen bei 167 Diabetikern (2I-Statistik = 11,4; $p < 0,05$; FG = 4)

n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Altersgruppe

x = Anzahl der Patienten mit Hypertonie in der jeweiligen Altersgruppe

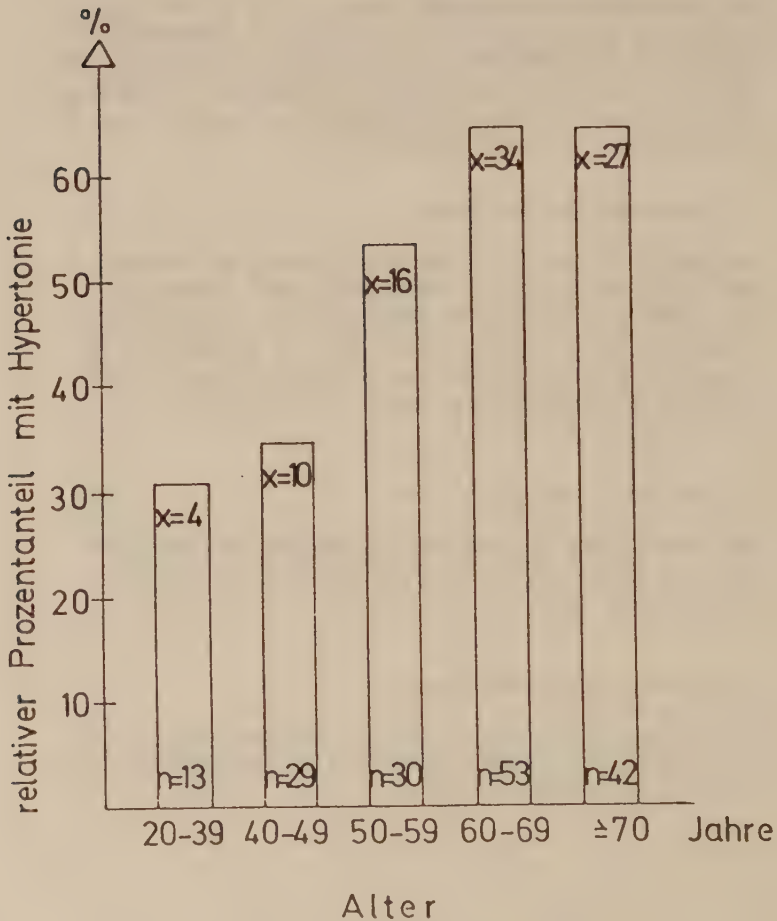


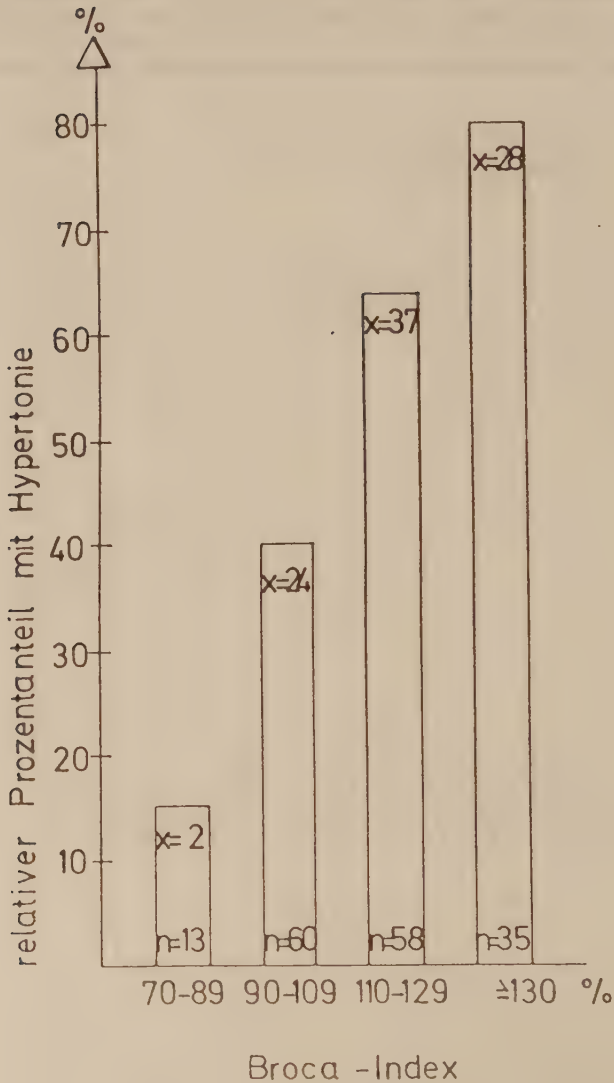
Tabelle 9: Zusammenhang zwischen dem Diabetestyp und der Häufigkeit einer Hypertonie bei 167 Diabetikern (2I-Statistik = 10,0; $p < 0,01$; FG = 1)

	Hypertonie	keine Hypertonie	Summe
Typ I- Diabetiker	23 39,0 %	36 61,0 %	59 100,0 %
Typ II-Diabetiker	68 63,0 %	40 37,0 %	108 100,0 %

Abb. 16: Zunehmende Häufigkeit der Hypertonie bei 166 Diabetikern mit steigendem Broca-Index (2I-Statistik = 24,5; $p < 0,001$; FG = 6) bei rechnerischer Ausklammerung des Einflusses des Geschlechts auf das Körpergewicht

n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gewichtsklasse

x = Anzahl der Patienten mit Hypertonie in der jeweiligen Gewichtsklasse



5.9 Hypertonie und Rauchen

Im untersuchten Patientenkollektiv ließ sich keine Beziehung zwischen der Häufigkeit einer Hypertonie und dem Nikotinkonsum der Patienten sichern.

5.10 Hypertonie und Retinopathie

Ein Einfluß der Hypertonie auf das Auftreten einer Retinopathie war statistisch nicht nachzuweisen.

6. Gefäßstatus und Makroangiopathie

6.1 Gefäßstatus

Bei der Palpation und Auskultation der Aa.carotides ließ sich bei 20 ($\approx 12\%$) Patienten ein pathologischer Befund feststellen. Die Femoralarterien waren bei 150 ($\approx 90\%$) Diabetikern beidseitig regelrecht durchblutet. 15 ($\approx 9\%$) Patienten wiesen ein Strömungsgeräusch im Bereich der Aa. femorales auf, bei 2 Patienten wurde die Untersuchung nicht durchgeführt (Tabelle 10).

Die Ergebnisse der dopplersonographisch gemessenen Drucke der A.tibialis posterior und der A.dorsalis pedis rechts und links im Verhältnis zum Oberarmdruck sind aus Tabelle 11 ersichtlich.

6.2 Mediasklerose

51 ($\approx 31\%$) der an der Studie beteiligten Diabetiker zeigten röntgenologisch Zeichen einer Mediasklerose, bei 93 ($\approx 56\%$) waren die Röntgenaufnahmen der Vorfüße unauffällig, bei 23 ($\approx 14\%$) Patienten wurde diese Untersuchung nicht durchgeführt.

6.3 Häufigkeit der Makroangiopathie

Eine Makroangiopathie im Sinne der oben gegebenen Definition fand sich im untersuchten Patientenkollektiv in 77 ($\approx 46\%$) Fällen (Tab. 12).

Tabelle 10: Gefäßbefunde über den Aa. carotides und den Aa. femorales

Gefäßbefund	Aa. carotides	Aa. femorales
beidseits normal	147 88,0 %	150 89,8 %
pathologisch	20 12,0 %	15 9,0 %
keine Angabe	- -	2 1,2 %
Summe	167 100,0 %	167 100,0 %

Tabelle 11: Dopplerdrucke der A. tibialis posterior rechts und links und der A. dorsalis pedis rechts und links im Verhältnis zum Oberarmdruck

- A: Dopplerdruck gleich oder höher als der Oberarmdruck
 B: Dopplerdruck 10 - 30 mmHg niedriger als der Oberarmdruck
 C: Dopplerdruck mehr als 30 mmHg niedriger als der Oberarmdruck
 D: keine Angabe

Dopplerdruck	A	B	C	D
A. tib. post. re.	132 79,0 %	6 3,6 %	25 15,0 %	4 2,4 %
A. tib. post. li.	128 76,6 %	12 7,2 %	21 12,6 %	6 3,6 %
A. dors. ped. re.	119 71,3 %	20 12,3 %	24 14,4 %	4 2,4 %
A. dors. ped. li.	119 71,3 %	13 7,8 %	29 17,4 %	6 3,6 %

6.4 Makroangiopathie und Alter

Hoch signifikant war die Zunahme der Makroangiopathie mit dem Alter (2I-Statistik = 21,7; $p < 0,001$; FG = 4). Von den 53 Patienten zwischen 60 und 69 Jahren hatte mehr als die Hälfte (28 $\hat{=}$ 53 %) eine Makroangiopathie, von den über 70-jährigen sogar mehr als zwei Drittel (29/42 $\hat{=}$ 69 %) (Abb. 17).

6.5 Makroangiopathie und Geschlecht

Die Makroangiopathie trat bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf.

6.6 Makroangiopathie und Diabetestyp

Die Entwicklung einer Makroangiopathie schien vom Diabetestyp unbeeinflusst.

6.7 Makroangiopathie und Diabetesdauer

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Diabetesdauer und der Häufigkeit im Auftreten einer Makroangiopathie.

6.8 Makroangiopathie und Broca-Index

Auch ließ sich statistisch kein Einfluß des Broca-Indicis auf die Entwicklung einer Makroangiopathie sichern.

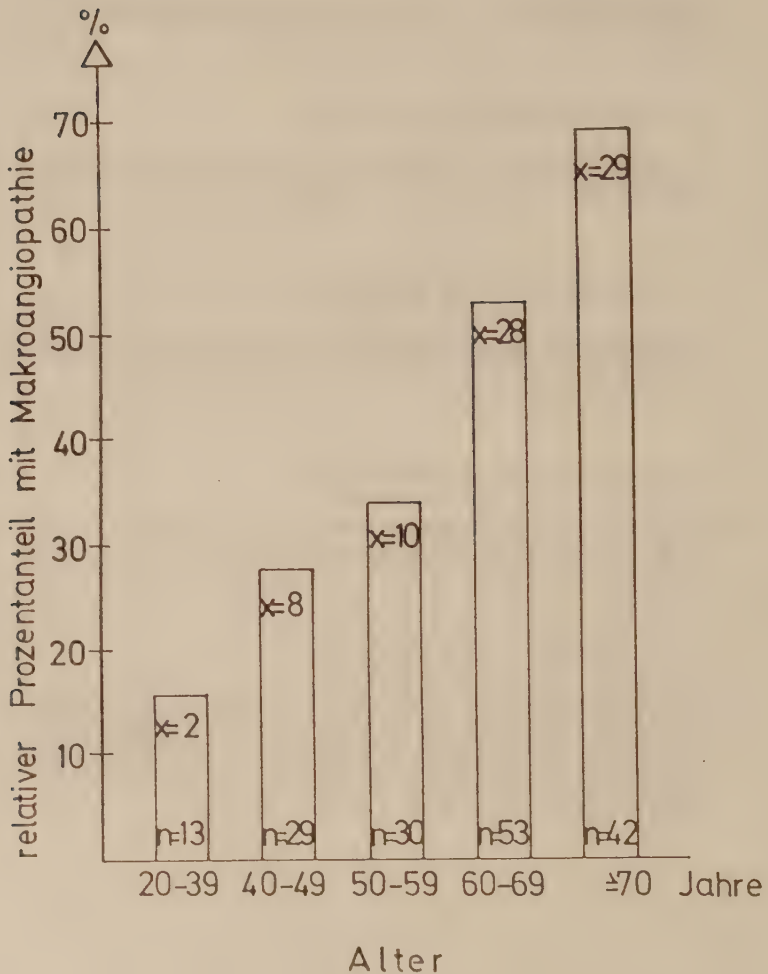
6.9 Makroangiopathie und Laborparameter

Bei den Diabetikern der Studie konnte keine Korrelation festgestellt werden zwischen dem Vorkommen einer Makroangiopathie und den untersuchten Stoffwechselfparametern wie HbA1, Glukosurie, Serumlipiden und Harnsäure. Lediglich der 1.postprandiale Blutzuckerwert war bei Patienten mit Makroangiopathie auffallend oft erhöht (2I-Statistik = 16,8; $p < 0,01$; FG = 4).

Abb. 17: Häufigkeit einer Makroangiopathie in den verschiedenen Altersgruppen bei 167 Diabetikern (2I-Statistik = 21,7; $p < 0,001$; FG = 4)

n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Altersgruppe

x = Anzahl der Patienten mit Makroangiopathie in der jeweiligen Altersgruppe



6.10 Makroangiopathie und Rauchen

Ein Einfluß des Rauchens auf die Häufigkeit der Makroangiopathie war bei den untersuchten Diabetikern nicht nachzuweisen.

6.11 Makroangiopathie und Hypertonie

Obwohl sowohl die Makroangiopathie als auch die Hypertonie mit sklerosierenden Veränderungen der Gefäße einhergehen kann, zeigte sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Manifestation dieser beiden Spätschäden.

Die oben beschriebenen Ergebnisse sind in den Tabellen 12 und 13 zusammengefaßt.

Tabelle 12: Häufigkeit der verschiedenen Spätveränderungen bei 167 Diabetikern

Spätveränderung	vorhanden	nicht vorhanden	keine Angabe
I. Mikroangiopathie	70 41,9 %	97 58,1 %	- -
II. Neuropathie	82 49,1 %	83 49,7 %	2 1,2 %
III. Hypertonie	91 54,5 %	78 45,5 %	- -
IV. Makroangiopathie	77 46,1 %	90 53,9 %	- -

Tabelle 13: Zusammenstellung der Beziehung der Spätveränderungen bei 167 Diabetikern zu den untersuchten Parametern

I. Mikroangiopathie

1. Diabetesdauer	$p < 0,00001$
2. Diabetestyp	$p < 0,01$
3. Glukosurie	$p < 0,02$
4. HbA1	$p < 0,05$
5. Mediasklerose	$p < 0,05$
6. Blutzucker 1 und 2	nicht signifikant
7. Lipide	nicht signifikant
8. Harnsäure	nicht signifikant
9. Alter	nicht signifikant
10. Geschlecht	nicht signifikant
11. Diabetes in der Familienanamnese	nicht signifikant
12. Rauchen	nicht signifikant

II. Neuropathie

1. Mikroangiopathie	$p < 0,00001$
2. Diabetestyp	$p < 0,05$
3. Diabetesdauer	nicht signifikant
4. Alter	nicht signifikant
5. Geschlecht	nicht signifikant
6. Mediasklerose	nicht signifikant
7. Blutzucker 1 und 2	nicht signifikant
8. Glukosurie	nicht signifikant
9. HbA1	nicht signifikant
10. Lipide	nicht signifikant
11. Harnsäure	nicht signifikant

III. Hypertonie

1. Broca-Index	$p < 0,001$
2. Geschlecht	$p < 0,01$
3. Diabetestyp	$p < 0,01$
4. Alter	$p < 0,05$
5. Mediasklerose	$p < 0,05$
6. Blutzucker 1 und 2	nicht signifikant
7. Glukosurie	nicht signifikant
8. HbA1	nicht signifikant
9. Lipide	nicht signifikant
10. Harnsäure	nicht signifikant
11. Rauchen	nicht signifikant
12. Retinopathie	nicht signifikant

IV. Makroangiopathie

1. Alter	$p < 0,001$
2. Blutzucker 1	$p < 0,01$
Blutzucker 2	nicht signifikant
3. Glukosurie	nicht signifikant
4. HbA1	nicht signifikant
5. Lipide	nicht signifikant
6. Harnsäure	nicht signifikant
7. Geschlecht	nicht signifikant
8. Diabetestyp	nicht signifikant
9. Diabetesdauer	nicht signifikant
10. Broca-Index	nicht signifikant
11. Rauchen	nicht signifikant
12. Hypertonie	nicht signifikant

IV. Diskussion

Als häufigste komplizierende Veränderung trat bei den 167 im Rahmen der Studie untersuchten Diabetikern ein erhöhter Blutdruck auf. 54,5 %, d.h. jeder zweite Patient war davon betroffen. Die Untersuchung belegt die oft gemachte klinische Erfahrung, daß Diabetes und Hypertonie häufig miteinander vergesellschaftet sind (131, 157). In einer Studie an 623 ambulanten Diabetikern der Stoffwechselambulanz der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing kamen Janka und Mitarbeiter (83) mit einer Zahl von 50,4 % zu nahezu gleichen Ergebnissen. Ebenso wie in der vorliegenden Studie konnten sie eine zunehmende Häufigkeit mit steigendem Alter und ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts unter den Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten beobachten. Diese signifikante Häufung der Hypertonie bei zuckerkranken Frauen ist umso erstaunlicher, als sie nicht die Verhältnisse in der Durchschnittsbevölkerung widerspiegelt. Wie die Ergebnisse der kürzlich veröffentlichten Münchner Blutdruckstudie (197) zeigen, die an über 2200 zufällig ausgewählten Bewohnern Münchens im Alter zwischen 30 und 69 Jahren erhoben wurden, herrschen in allen Altersgruppen die Männer mit Hypertonie vor. Betrachtet man die Zusammensetzung des in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kollektivs, überwiegen in der Altersgruppe unter 50 Jahren die männlichen Patienten. In den höheren Altersstufen, in die die Mehrzahl der Hypertoniker gerechnet wird, ist jedoch die Geschlechtsverteilung gleichmäßig. Deshalb kann bei diesen Ergebnissen das gesteigerte Auftreten einer Hypertonie bei Diabetikerinnen nicht mit dem vielfach überproportional großen Anteil von Frauen in den älteren Bevölkerungsgruppen begründet werden. Es müssen somit noch unbekannte, vielleicht hormonelle Faktoren für die Bevorzugung der Frauen bei der Kombination von Diabetes und Hypertonie verantwortlich sein.

Möglicherweise spielt auch das stärkere Übergewicht der weiblichen Diabetiker eine Rolle. Die beschriebene positive Korrelation von Hypertonie und Adipositas (83, 157) zeigte sich nämlich auch in der vorliegenden Studie und war dabei sogar unabhängig vom Einfluß des Geschlechts auf das Körpergewicht. Von den 60 Patienten mit einem Broca-Index zwischen 90 und 109 % hatten lediglich 40 % ($\approx$ 24) erhöhte Blutdruckwerte. Bei den 35 stark übergewichtigen Diabetikern mit Broca-Werten von 130 % oder darüber fand sich jedoch bei 80 % ($\approx$ 28) eine Hypertonie.

Somit scheint insbesondere dem erhöhten Körpergewicht eine große Bedeutung für das Auftreten eines Bluthochdrucks bei Diabetikern zuzukommen. Daher stellt die Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Zuckerkranken neben ihren günstigen Auswirkungen auf die diabetische Stoffwechsellage gleichzeitig ein Mittel zur Verhinderung eines Hypertonus dar.

Das Vorherrschen älterer übergewichtiger Frauen unter den hypertonen Diabetikern ist für das Überwiegen des nichtinsulinpflichtigen Typ II-Diabetes charakteristisch. Auch Dupree und Meyer (51) fanden die meisten Hypertoniker unter den mit oralen Antidiabetika behandelten zuckerkranken Frauen im Alter über 65 Jahre. Pell und D'Alonzo (157) stellten ebenfalls eine signifikante Zunahme der Prävalenz des Bluthochdrucks bei nichtinsulinabhängigen oder nur mit sehr niedrigen Insulindosen behandelten Diabetikern fest.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei einem hohen Prozentsatz (39 %) der Hypertoniker gleichzeitig eine Mediasklerose beobachtet. Möglicherweise wurde auch hier aufgrund der durch die Mediaverkalkung weniger komprimierbaren Gefäße ein überhöhter Blutdruckwert gemessen, was Reimann und Bollinger (170) als "Pseudohypertonie bei Mediasklerose" bezeichneten.

Der in der Literatur beschriebene Zusammenhang zwischen Hypertonie bei Diabetes und einer Hypertriglyzeridämie (22, 83) ließ sich in der vorliegenden Studie ebensowenig belegen wie ein Einfluß von Meßwerten der Blutzuckerkontrolle oder der Harnsäure. Nach diesen Ergebnissen scheint die Stoffwechselkontrolle beim Diabetiker für die Entwicklung eines Hochdrucks keine ausschlaggebende Rolle zu spielen. Wie bei der Untersuchung von Janka et al. (83) übte auch bei den im Rahmen der vorliegenden Studie beobachteten 167 Patienten nicht einmal das Rauchen eine statistisch meßbare Wirkung auf die Hypertonie bei Diabetikern aus.

Knowler et al. (109) fanden bei 163 nichtinsulinpflichtigen Pima Indianern, der Bevölkerungsgruppe mit der höchsten Inzidenz des Diabetes mellitus auf der ganzen Welt (108), bei systolischen Blutdruckwerten von mindestens 145 mmHg mehr als doppelt so oft Retinaexsudate wie bei Diabetikern mit Druckwerten unter 125 mmHg. Ein häufigeres Vorkommen der Retinopathie bei einem systolischen Blutdruck über 160 mmHg zeigte die WHO-Studie über Gefäßkomplikationen bei Diabetes (87). In einer zehnjährigen Verlaufsstudie wiesen Klemen und Freyler (105) außerdem eine verschlimmernde Wirkung erhöhter Blutdruckwerte auf das Fortschreiten einer diabetischen Retinopathie nach. Dagegen konnten Merin und Mitarbeiter (134) keinen Einfluß der Blutdruckhöhe auf das Ausmaß der Retinaischämie bei diabetischen Netzhautveränderungen ermitteln. Auch in der vorliegenden Untersuchung fand sich kein Hinweis auf eine Auswirkung der Hypertonie bei Diabetes auf die Retinopathie.

Zahlreiche Studien an Mensch und Tier deuten darauf hin, daß mit dem Diabetes ein erhöhtes Risiko für die Arteriosklerose verbunden ist (82, 151, 186). Hiervon sind nicht nur die Koronararterien bei Diabetikern besonders häufig betroffen (35, 50, 71, 76, 125, 131, 176, 210, 212), sondern auch die Durchblutung der zerebralen Gefäße (39) und der peripheren Arterien vor allem der unteren Extremitäten ist oft herabgesetzt (79, 131, 133). So soll für zuckerkrankte Männer nach den Ergebnissen der Framingham-Studie (96) das Erkrankungsrisiko für kardiovaskuläre Komplikationen auf das Doppelte, für Frauen mit Diabetes sogar auf das Dreifache gegenüber der Durchschnittsbevölkerung erhöht sein.

Neben dem Diabetes zählen zu den klassischen Risikofaktoren der Arteriosklerose die Hypertonie, die Hyperlipidämie und das Rauchen. Dem Übergewicht und der Hyperurikämie werden nur in Verbindung mit den an erster Stelle genannten Einflüssen eine zusätzliche Bedeutung beigemessen.

Bei den hier untersuchten 167 ambulanten Diabetikern ließ sich weder eine Verschlimmerung der Makroangiopathie durch hohen Blutdruck noch durch überhöhte Blutlipide dokumentieren. Selbst das als äußerst gefäßschädlich anerkannte Zigarettenrauchen (173) schien bei dem untersuchten Patientenkollektiv das Ausmaß der Arteriosklerose nicht meßbar zu beeinflussen.

Im Widerspruch hierzu stehen die Befunde von Gottstein und Bettinghausen (73), die nur bei Diabetikern mit den genannten zusätzlichen Risikofaktoren (erhöhter Blutdruck, Nikotinabusus oder exzessiver Hyperlipidämie) gehäuft stenosierende oder obstruierende Gefäßveränderungen an den unteren Extremitäten feststellten. Auch Janka und Mitarbeiter (84) fanden eine hohe Prävalenz der Hypertonie bei Diabetikern mit arterieller Verschlußkrankheit. Andere Autoren beschrieben eine Häufung von koronarer Herzkrankheit und peripheren arteriellen Komplikationen bei Diabetikern mit erhöhtem Blutdruck (119, 131, 157, 176, 208), hohen Triglyzerid- (1, 22, 180) oder Cholesterinspiegeln (125, 131, 180).

Hohe High-density-Lipoprotein (HDL)-Konzentrationen gelten nach den Ergebnissen der Framingham-Studie als "Schutzfaktoren" gegen die Koronarsklerose (72). Auch bei Diabetikern ist ein Zusammenhang zwischen niedrigen HDL-Cholesterin-Werten und einem erhöhten Risiko für die koronare Herzkrankheit (71) und die periphere arterielle Verschußkrankheit bekannt (168). Eaton (53) betrachtet die Verminderung des HDL bei einer gleichzeitigen exzessiven Erhöhung von Low-density-Lipoproteinen (LDL) und Triglyzeriden als entscheidenden pathogenetischen Faktor für die Entwicklung einer Makroangiopathie. Beach et al. (8) fanden einen unterschiedlichen Einfluß der Lipoproteine auf die Arteriosclerosis obliterans in Abhängigkeit von der Diabetestherapie. Bei insulinpflichtigen Diabetikern zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen erhöhten Very-Low-density-Lipoprotein (VLDL)-Triglyzeriden und

LDL-Cholesterin-Werten und der Arteriosklerose, während bei mit Sulfonylharnstoffen therapierten Patienten die Blutlipide die Gefäßverkalkung nicht beeinflussten. Auch Reckless et al. (168) beschrieben stark erhöhte LDL-Spiegel bei insulinpflichtigen Diabetikern mit Gefäßkomplikationen. Dagegen korrelierten bei nichtinsulinabhängigen Patienten niedrige HDL-Werte mit einer gesteigerten Prävalenz von atheromatösen Gefäßveränderungen.

Im Hinblick auf die so widersprüchlichen Ansichten über einen Zusammenhang zwischen Hyperlipidämie und Arteriosklerose bei Diabetikern ist anzunehmen, daß nicht die isolierte Erhöhung oder Verminderung einzelner Plasmalipidbestandteile, sondern eine Verschiebung der viel komplexeren Relationen der verschiedenen Lipidfraktionen zueinander als bedeutender pathogenetischer Faktor wirksam ist. Inwieweit bei der Entstehung der diabetischen Makroangiopathie auch strukturelle Veränderungen im biochemischen Aufbau der Lipide und Lipoproteine eine Rolle spielen, müssen weitere Forschungen klären.

Von einigen Autoren wurde eine Beeinflussung der Arteriosklerose bei Diabetikern durch Übergewicht beschrieben (159, 168, 176, 180, 208). Andere wiederum bestritten diesen Zusammenhang (79, 164), was den Ergebnissen der vorgelegten Studie entspricht.

Eine Häufung der Makroangiopathie bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hyperurikämie und eines Diabetes konnte in der vorliegenden Arbeit nicht festgestellt werden. Dies ist umso erstaunlicher, als beide Faktoren für sich allein bereits als potentielle Risikofaktoren der Arteriosklerose gelten. Möglicherweise könnte der Einfluß des Diabetes auf die Entwicklung einer Makroangiopathie bereits so überragend sein, daß die Hyperurikämie daneben keine erkennbare Rolle mehr spielt. Auffällig ist zudem die Seltenheit einer Verbindung von Gicht und Diabetes (74). Nur 9 Patienten von den untersuchten 167 wiesen diese Kombination auf. Dies wird durch die bei manifestem Diabetes im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung oft erniedrigten Harnsäurewerte erklärt (9, 139), die nach Untersuchungen von Herman et al. (77, 78) durch eine Hemmung der Uratreabsorption im proximalen Tubulus der Niere bei Glukosurie bedingt sein sollen.

Auch die vorliegende Studie bestätigt die klinische Erfahrung, daß das Alter - unabhängig von der Diabetesdauer - einen ausschlaggebenden Faktor bei der Entwicklung der Makroangiopathie bei Diabetikern darstellt (8, 79, 119, 163). Bei älteren Patienten trat die Makroangiopathie gehäuft auf; die Diabetesdauer und der Diabetestyp hatten darauf keinen Einfluß. Zudem ergab sich bei den durchgeführten Untersuchungen keine Korrelation zwischen Alter und Diabetesdauer. Melton und Mitarbeiter (133)

dagegen fanden in einer groß angelegten Verlaufsstudie in Rochester, Minnesota, im Zeitraum von 1945 - 1969 einen Anstieg der Inzidenz der peripheren arteriellen Verschußkrankheit sowohl mit dem Alter als auch mit zunehmender Diabetesdauer. Andere Autoren (76) beschrieben eine Abhängigkeit der Schwere der koronaren Herzkrankheit allein von der Diabetesdauer.

Nach wie vor umstritten ist, ob es gelingt, durch eine verbesserte Stoffwechselkontrolle beim Diabetes auch das Ausmaß der Arteriosklerose herabzusetzen. Die Mehrzahl der Autoren verneint einen meßbaren Einfluß der Qualität der Blutzuckereinstellung auf die Gefäßsklerose (79, 106, 119, 159, 183, 212). In der an über 4400 Diabetikern in Belgien über 25 Jahre durchgeführten Studie von Pirart (163) wiesen paradoxerweise nicht allzu schlecht eingestellte Diabetiker eher einen stärkeren Grad der Arteriosklerose auf. Allerdings handelte es sich dabei größtenteils um sehr alte Patienten mit einer milden Verlaufsform des Diabetes.

Auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen keinen Schluß zu auf eine Abhängigkeit der Makroangiopathie von der Einstellungsqualität des Diabetes. Zwar zeigte sich bei der Untersuchung statistisch eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des ersten postprandialen Blutzuckerwertes und der Häufigkeit des Auftretens einer Makroangiopathie. Da jedoch weder die Glukosurie im 24-Stunden-Sammelurin noch der HbA₁-Wert, der sich in zahlreichen neuesten Untersuchungen als zuverlässigster Parameter für die Blutzuckerkontrolle des Diabetikers während der letzten Wochen bewährt hat (7, 18, 28, 33, 64, 70, 111, 160, 205), einen ähnlichen Zusammenhang erkennen lassen, ist die Korrelation zwischen Blutzuckerwert und Makroangiopathie wahrscheinlich zufällig. Gerade eine einmalige Glukosebestimmung unterliegt zahlreichen unmeßbaren Einflüssen. Jedoch wird erst der weitere Verlauf der Studie es ermöglichen, die Beziehung zwischen Stoffwechselkontrolle und Makroangiopathie eindeutig zu klären.

Langjährige Verlaufsbeobachtungen von Constam (34) lassen vermuten, daß bei Langzeitdiabetikern mit einer Krankheitsdauer zwischen zwei und vier Jahrzehnten neben dem Alter und der Diabetesdauer vor allem eine verschärfte Stoffwechselkontrolle mit einer überwiegenden Zahl von Blutzuckerwerten unter 180 mg/100 ml und geringer Glukosurie einen entscheidenden Effekt auf die Verminderung koronarer, zerebraler und peripherer Gefäßprozesse ausübt. Zudem überlebten vielfach schlecht eingestellte Diabetiker einen Zeitraum von 40 Jahren nicht. Janka und Mitarbeiter (84), die bei 623 ambulanten Diabetikern in 15,9 % ultrasonographisch eine arterielle Verschußkrankheit diagnostizierten, behaupteten, einen Einfluß der Stoffwechseleinstellung auf die Verschußlokalisation aufzeigen zu können. Von einer peripheren arteriellen Verschußkrankheit waren laut dieser Studie bevorzugt insulinpflichtige

Langzeitdiabetiker betroffen, bei denen Glukosewerte über 180 mg/100 ml mit der Häufigkeit der Komplikation korrelieren. Demgegenüber wiesen nach den Ergebnissen der Untersuchung von Janka et al. (84) Patienten mit einer proximalen Verschußlokalisation (Becken- und femoropoplitealer Typ) lediglich eine Häufung kardiovaskulärer Risikofaktoren auf, ohne daß jedoch ein Einfluß der Blutzuckerwerte oder der Diabetesdauer zu erkennen war.

Einig hingegen sind sich die meisten Autoren darüber, daß zuckerkrankte Frauen von den Auswirkungen der diabetischen Makroangiopathie zumindest ebensohäufig betroffen sind wie männliche Patienten (84, 98, 163). In einigen Studien überwiegt sogar die Zahl der Diabetikerinnen mit arteriosklerotischen Spätveränderungen (71, 97, 125, 149, 176). Bei der vorliegenden Untersuchung ließ sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern beim Auftreten der Makroangiopathie nachweisen. Somit scheinen die weiblichen Geschlechtshormone ihre sogenannte "Schutzwirkung" gegen die Arteriosklerose beim Vorliegen einer diabetischen Stoffwechselsstörung zu verlieren.

Die WHO-Studie über Gefäßkomplikationen beim Diabetes (98) zeigte große Differenzen zwischen den verschiedenen Staaten in der Häufigkeit der Makroangiopathie bei Diabetikern. In europäischen Ländern war der Anteil der betroffenen Patienten am höchsten, in asiatischen Staaten am niedrigsten. Dies spricht dafür, daß keinesfalls der Diabetes allein der ausschlaggebende Faktor für die Gefäßveränderungen bei Diabetikern ist (98). Vielmehr muß Umweltinflüssen im weitesten Sinn, bis hin zu kulturellen und ethnischen Unterschieden, eine entscheidende Bedeutung zukommen. Nur so läßt sich die fast bei jedem untersuchten Kollektiv von Diabetikern anders zu bewertende Verteilung sogenannter "Risikofaktoren" der Arteriosklerose erklären.

Zeichen einer Mikroangiopathie wiesen 41,9 % ($\approx$ 70) von den 167 Diabetikern auf bei einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 12,5 Jahren. Bei einem Drittel ($\approx$ 55) der Patienten bestand eine diabetische Retinopathie. 14 Diabetiker ($\approx$ 8,4 %) hatten eine Proteinurie und 30 ($\approx$ 18 %) einen über 1,3 mg/100 ml erhöhten Serumkreatininwert. Somit lag der Anteil der Patienten mit einer Nephropathie (Proteinurie und/oder erhöhtes Kreatinin) mit 20 % ($\approx$ 34 Patienten) deutlich unter der Zahl der Diabetiker mit Augenveränderungen. Dies läßt sich darauf zurückführen, daß die Netzhautgefäße mit dem Augenspiegel sehr einfach unmittelbar zu beobachten sind, während man bei der Beurteilung von Nierenveränderungen auf die Anwendung indirekter Funktionstests angewiesen ist.

Die Prävalenz der Mikroangiopathie ist nicht nur von der angewandten Untersuchungsmethode, sondern auch von der Zusammensetzung des Patientenkollektivs abhängig, an dem die Ergebnisse gewonnen wurden. So fand Donovan (47) mit der herkömmlichen Ophthalmoskopie nur bei 22,7 % von 704 Patienten einer Diabetikerambulanz eine Retinopathie; die Studie enthält allerdings keinen Hinweis auf die Diabetesdauer der untersuchten Patienten. Im Vergleich zur

einfachen Ophthalmoskopie soll die Fluoreszenzangiographie die Diagnosefrequenz einer beginnenden Retinopathie verdoppeln (48).

Den starken Einfluß der untersuchten Bevölkerungsgruppe auf die Häufigkeit der diabetischen Mikroangiopathie verdeutlicht die an Stichproben aus 14 verschiedenen Ländern durchgeführte WHO-Studie (87). Danach schwankte die Häufigkeit der Retinopathie nach direkter Ophthalmoskopie bei einer Diabetesdauer von 14 - 20 Jahren zwischen 32,4 % und 77,8%. Ebenso reichte das Auftreten einer Proteinurie von 6,31 % bei belgischen Frauen bis zu einem Extremwert von 40,52 % bei Männern in Japan. Die bei verschiedenen Untersuchungen ermittelte Prävalenz dieser diabetischen Spätfolgen ist deshalb nur unter größtem Vorbehalt vergleichbar.

Bei dem Diabetikerkollektiv der vorliegenden Studie zeigte sich die bekannte Zunahme mikroangiopathischer Veränderungen mit der Diabetesdauer. Von den 61 Patienten mit einem weniger als zehnjährigen Diabetesverlauf hatten nur 15 (≈ 25 %) eine Mikroangiopathie. Jedoch trat bei den 106 Diabetikern mit einer Krankheitsdauer von 10 Jahren oder länger in mehr als der Hälfte der Fälle (52 % ≈ 55 Patienten) eine Retinopathie oder Nephropathie hinzu. Kuhlmann und Mitarbeiter (116) dagegen fanden bei 80 Patienten im Alter zwischen 17 und 75 Jahren und einer Diabetesdauer von einigen Wochen bis zu 35 Jahren 44 % Mikroangiopathie bei einer Krankheitsdauer unter 10 Jahren und 84,7 % nach einem Verlauf von 10 Jahren oder länger. Auch hier verdoppelte sich wie bei den vorgelegten Untersuchungen die Zahl der Patienten mit diesen Spätfolgen annähernd bei einem mehr als zehnjährigen Krankheitsverlauf. Betrachtet man gesondert die Gruppe der 36 Patienten mit einem seit mehr als 20 Jahren bekannten Diabetes mellitus, so hatten hier sogar 75 % (≈ 27) eine Mikroangiopathie. Pense et al. (159) fanden bei Untersuchungen an 180 Langzeitdiabetikern in Erfurt mit einer Verlaufsdauer zwischen 20 und 42 Jahren allein eine Retinopathiehäufigkeit von 81 %. Zahlreiche weitere Studien konnten eine Zunahme beider typischer Erscheinungsformen der Mikroangiopathie, sowohl der Retinopathie (3, 32, 34, 48, 49, 61, 67, 87, 99, 110, 132, 136, 138, 163, 198) als auch der Nephropathie (3, 34, 95, 99, 110, 132, 138, 163, 179), mit steigender Diabetesdauer beobachten.

In der vorliegenden Arbeit war in Übereinstimmung mit anderen Autoren (109, 132, 137, 163, 207) die größere Häufigkeit der Mikroangiopathie bei längerer Diabetesdauer unabhängig vom Alter. In der Literatur wurde jedoch auch ein Einfluß des Alters auf die Zunahme der Mikroangiopathie, besonders bei juvenilen Diabetikern (49, 61, 94, 110), beschrieben.

Insgesamt zeigten die im Vergleich zu den Typ II-Diabetikern erheblich jüngeren Typ I-Diabetiker ($p < 0,001$) eine höhere Disposition zu mikrovaskulären Spätfolgen. Hierbei muß allerdings berücksichtigt werden, daß die Diabetesdauer im Durchschnitt bei den Insulin spritzenden Diabetikern um 6,2 Jahre länger war als bei den Typ II-Diabetikern ($p < 0,0001$). Früher auftretende und schwerere Verlaufsformen der Retinopathie und Nephropathie bei Typ I-Diabetikern sind aus der Literatur bekannt (80, 94, 109, 150, 201). Dies legt die Vermutung nahe, daß der für den juvenilen Diabetes charakteristische absolute Insulinmangel an sich möglicherweise eine bis jetzt nicht genauer erklärte Rolle bei der Entwicklung von diabetischen Spätveränderungen an den kleinen Gefäßen spielt.

Nach Tierexperimenten scheint für die Entstehung einer Mikroangiopathie die Hyperglykämie ausschlaggebend zu sein. Die an Alloxan-diabetischen Hunden über 5 Jahre von Engermann et al. (56) durchgeführte Studie zeigte eine signifikante Verminderung der Inzidenz und Schwere von mikroangiopathischen Veränderungen bei besserer Stoffwechselkontrolle mit geringerer Hyperglykämie und Glukosurie. Da bei dieser Untersuchung gesunde Tiere Verwendung fanden, deren Pankreas künstlich geschädigt wurde, ist ein Einfluß einer eventuell mit dem Diabetes erblich gekoppelten Disposition zur Mikroangiopathie ausgeschlossen. Die Abhängigkeit diabetischer Nierenveränderungen allein vom veränderten Stoffwechselmilieu beobachteten auch Maurer und Mitarbeiter (128). Bei Transplantation einer gesunden Niere in eine diabetische Ratte entwickelten sich nach 2 - 4 Monaten, bei Nierentransplantationen bei Diabetikern innerhalb von zwei Jahren im verpflanzten Organ die typischen diabetischen Spätveränderungen. Auch bildeten sich glomeruläre Nierenschädigungen bei durch Streptozotocin mit einem Diabetes belasteten Ratten ebenso wie bei Tieren mit einem genetisch bedingten Diabetes nach Transplantation von Pankreasinseln und demzufolge fast völliger Normalisierung der Hyperglykämie und der Insulinspiegel innerhalb weniger Wochen weitgehend zurück (127, 128). Diese Ergebnisse unterstreichen genauso wie das Auftreten von Veränderungen im Sinne einer Mikroangiopathie bei Patienten mit einem sekundären Diabetes infolge von akuten oder chronisch rezidivierenden Pankreatitiden (207), einer Beteiligung des endokrinen Pankreas bei Hämochromatose oder Pankreastumoren oder einer diabetischen Stoffwechsellage bei M.Cushing (68) die Bedeutung des veränderten endokrinen und metabolischen Milieus für die Manifestation der diabetischen Gefäßläsionen.

Neben diesen tierexperimentell gewonnenen Beobachtungen beschäftigen sich zahlreiche Studien mit den Auswirkungen der Qualität der Stoffwechselkontrolle auf die diabetische Retinopathie und Nephropathie beim Menschen. Die Mehrzahl der Autoren gelangte zu dem Schluß, daß eine bessere Einstellung des Diabetes mit

niedrigeren Blutzuckerwerten, geringerer Glukosurie und weitgehend normalisierten HbA₁-Werten das Auftreten der bekannten Spätschäden zwar nicht gänzlich verhindert, jedoch ihre Häufigkeit (27, 32, 34, 48, 49, 90, 99, 136, 159, 163, 183, 203) und Schwere (14, 32, 90, 99, 136, 159, 163), oft sogar auch ihre Progredienz (3, 89, 105, 136, 137, 150, 163, 201, 203) merklich herabsetzt.

Nur eine Minderheit von Untersuchungen vermochte den günstigen Einfluß einer strengen Stoffwechselkontrolle nicht eindeutig zu belegen (106, 167, 189, 206). Die UGDP-Studie erzielte bei einer fünfjährigen Beobachtung keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von Spätfolgen bei über 1000 Diabetikern unter Anwendung von fünf verschiedenen Behandlungsmethoden mit entsprechend unterschiedlichen Blutzuckerwerten (106, 206). Allerdings handelte es sich durchwegs um nichtinsulinabhängige Typ II-Diabetiker, deren Zuckerkrankheit meist mild verlief und längstens ein Jahr vor Beginn der Studie diagnostiziert worden war. Durch diese Patientenselektion und die relativ kurze Beobachtungsdauer ist die Relevanz dieser Ergebnisse für andere Patientenkollektive erheblich eingeschränkt. Andere Autoren betonen besonders die Gefahr schwerer Hypoglykämien bei allzu straffer Stoffwechseleinstellung (110, 189). Keine Studie hingegen dokumentiert, daß eine hohe Hyperglykämie die Mikroangiopathie verhindern helfe.

Auch in der vorliegenden Arbeit läßt sich ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Mikroangiopathie und der Güte der Stoffwechseleinstellung erkennen. Von den 91 Patienten mit einer guten Stoffwechsellage, d.h. einer Glukosurie im 24-Stunden-Sammelurin von weniger als 10 g wiesen 36 % (≈33) eine Mikroangiopathie auf. Von den Diabetikern mit mehr als 10 g Glukoseausscheidung pro Tag hatte die Hälfte (35/70) der Patienten solche Veränderungen. Ferner fanden sich bei Vorliegen einer Mikroangiopathie signifikant häufiger hohe HbA₁-Spiegel ($p < 0,05$). Keine Beziehung zum Auftreten einer Retino- und Nephropathie allerdings zeigten die Blutzuckerwerte. Sie sind jedoch gegenüber kurzfristigen Schwankungen sehr viel empfindlicher als die Glukosurie und das HbA₁ und deshalb zur Beurteilung der Einstellungsqualität des Diabetes weit unzuverlässiger als die beiden anderen Parameter (69).

Bei all diesen Ergebnissen ist zu berücksichtigen, daß es mit den heute üblicherweise angewandten klinischen und biochemischen Meßverfahren nur unzureichend gelingt, einen Eindruck von der tatsächlichen Stoffwechselsituation des Patienten zu erhalten. Der Blutzucker liefert einen momentanen Wert, und die Glukosurie gibt Aufschluß nur über die letzten 24 Stunden. Zudem wird die Zuckerausscheidung stark beeinflusst von der individuellen Höhe der Nierenschwelle des Patienten. Auch das HbA₁ erlaubt nur einen Rückschluß auf die vergangenen Wochen oder höchstens wenige Monate (7, 19, 23, 33, 64, 111, 144, 160, 205).

Eine weitere Schwierigkeit für die Beurteilung der Stoffwechselqualität ergibt sich daraus, daß es mit den heute zur Diabetestherapie routinemäßig zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden fast unmöglich ist, dauerhaft eine wirklich gute Stoffwechsellage, d.h. Normoglykämie, zu erreichen. So sind die verschiedenen Studien genau genommen nur an mehr oder weniger schlecht eingestellten Diabetikern durchgeführt worden. Erst wenn es in Zukunft gelingt, den Blutzucker des Diabetikers mit Hilfe von Insulinpumpe oder Pankreastransplantation langfristig dem eines Gesunden anzugleichen, wird der wirkliche Effekt der durch den Diabetes veränderten Stoffwechsellage, deren Einzelheiten heute noch vielfach unbekannt sind, in ihrer Auswirkung auf die Entwicklung der Mikroangiopathie zuverlässig beurteilbar sein. Bis dahin kann man sich angesichts der Ergebnisse der eigenen Studie und der zahlreichen Untersuchungsbefunde mit einem positiven Einfluß einer sorgfältigen Stoffwechselkontrolle des Diabetes auf die Entwicklung der diabetesbedingten Spätfolgen der Meinung Stratmanns (198) anschließen, für den eine gute Einstellung und Beobachtung "einen Risikofaktor weniger gegenüber Progression und Rezidiven" der Mikroangiopathie bedeutet.

Wie Heydenreich et al. (80) konnte auch die vorliegende Arbeit keine Beziehung zwischen Hyperlipidämie und Mikroangiopathie finden. Weder die Höhe der Triglyzeridwerte noch der Serumcholesterinspiegel zeigte einen Einfluß auf die Manifestation von Augen- und Nierenveränderungen.

Ob die Gicht bei einem gleichzeitig bestehenden Diabetes mellitus die Entwicklung der typischen Spätschäden begünstigt, ist bisher nicht eingehend untersucht worden. Bei den im Rahmen der Studie beobachteten Diabetikern mit einer Hyperurikämie trat eine Mikroangiopathie nicht häufiger auf als bei Patienten mit normalen Harnsäurewerten. Berücksichtigt werden sollte hierbei jedoch, daß nur 9 Patienten die Kombination von Diabetes und Gicht zeigten, davon hatten 6 eine Mikroangiopathie. In 4 Fällen lag eine Retinopathie, bei 5 Patienten eine Nephropathie vor. Daraus ergibt sich rechnerisch eine gerade signifikante Korrelation zwischen Hyperurikämie und Nephropathie ($p < 0,05$). Allerdings führt bereits die Gicht alleine - ohne begleitenden Diabetes - zu Nierenveränderungen, die mit den Symptomen Proteinurie und einer Retention harnpflichtiger Substanzen einhergehen können. Inwieweit es sich bei den 5 Patienten um eine Gichtnephropathie und nicht um eine diabetische Nierenschädigung handelte, ist daher nicht beurteilbar.

Edmonds et al. (54) fanden eine signifikante Beziehung zwischen dem Auftreten einer Mediasklerose und einer Nephropathie ($p < 0,05$) und einer proliferativen Retinopathie ($p < 0,02$). Eine gerade statistisch verwertbare Korrelation ergab sich auch in der vorliegenden Arbeit zwischen der Häufigkeit der Mikroangiopathie und dem Auftreten einer

Mediasklerose ($p < 0,05$). Bei 17 % (≈ 28) der Patienten traten beide Veränderungen gemeinsam auf, 37 % (≈ 62) hatten weder eine Mikroangiopathie noch eine Mediasklerose. In ähnlicher Weise waren Hypertonie und Mediasklerose kombiniert. Beide kamen bei 21 % (≈ 35) der untersuchten Diabetiker zugleich vor; 27,5 % (≈ 46) waren frei von diesen Veränderungen. Somit begünstigen offenbar sowohl die bei der Mikroangiopathie als auch bei der Hypertonie an den Gefäßen ablaufenden Prozesse beim Diabetes die Manifestation einer Mediasklerose. Aufgrund dieser Ergebnisse ist jedoch umgekehrt eine fördernde Wirkung der Mediasklerose auf die Entwicklung der bei der Mikroangiopathie und der Hypertonie anzutreffenden Gefäßveränderungen ebenfalls denkbar.

Nicht bestätigen ließ sich die angebliche Häufung der Mikroangiopathie bei Frauen (94, 163, 198). Beide Geschlechter waren gleich oft von Spätfolgen dieser Art betroffen. Auch kam die Mikroangiopathie nicht häufiger vor bei Patienten mit stärkerer familiärer Belastung durch Auftreten eines Diabetes in der Familienanamnese.

Paetkau et al. (152) beschrieben 1977 eine Zunahme der proliferativen Retinopathie bei rauchenden Diabetikern. Ditzel (45) spricht sowohl dem Rauchen als auch der Hyperlipidämie indirekt einen fördernden Einfluß zu auf die beim Diabetiker durch die erhöhten HbA1-Spiegel und die verminderte 2,3-Diphosphoglyceratkonzentration der Erythrozyten ohnehin schon begünstigte Retinohypoxie, die er für die Ursache der Retinopathie hält. Häufiger eine Nephropathie fanden Sandahl Christiansen und Nerup (179) bei juvenilen Diabetikern, die mehr als 10 Zigaretten täglich rauchten. Dagegen konnten Nielsen und Hjøllund (147) nur bei männlichen Diabetikern einen Einfluß des Rauchens auf die Retino- und Nephropathie nachweisen. Bei diabetischen Frauen fehlte diese Beziehung. Neuere Untersuchungen bestreiten ebenso wie die Ergebnisse der vorliegenden Studie einen Zusammenhang zwischen Rauchen und Augen- (87) und Nierenveränderungen (124, 216) bei Diabetes.

Häufig mit der Mikroangiopathie vergesellschaftet ist die Neuropathie; Pirart (163) bezeichnete die Kombination von Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie deshalb sogar als "Triopathie". Auch in der vorliegenden Arbeit fand sich eine hoch signifikante Beziehung ($p < 0,00001$) zwischen Neuropathie und Mikroangiopathie. Diese starke Korrelation legt die Vermutung nahe, dieselben Mechanismen könnten bei der Entwicklung beider Spätveränderungen beteiligt sein.

Von der Neuropathie waren ebenso wie von der Mikroangiopathie bevorzugt die Typ I-Diabetiker betroffen. 60 % ($\approx 35/58$) der insulinpflichtigen Patienten wiesen neurologische Veränderungen auf, jedoch nur 44 % ($\approx 47/107$) der Typ II-Diabetiker.

Dagegen unterschieden sich Mikroangiopathie und Neuropathie in ihrer Abhängigkeit von der Diabetesdauer. Während die Häufigkeit der Retinopathie und Nephropathie mit der Länge des Krankheitsverlaufes stark anstieg, erschien die Polyneuropathie von der Diabetesdauer gänzlich unbeeinflusst. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Befunden von Knittel und Mähr (107) sowie McCann und Davis (129). Demgegenüber fanden Nielsen und Lund (148) gehäuft bei älteren Langzeitdiabetikern mit einer mehr als 15 jährigen Krankheitsdauer einen Ausfall des Patellarsehnenreflexes und einen Verlust des Vibrationsempfindens. Auch Pirart (162, 163) beobachtete an großen Patientenzahlen eine deutliche Zunahme der Häufigkeit der Neuropathie mit der Diabetesdauer.

Wie in dieser belgischen Studie (163) war bei der vorliegenden Untersuchung kein Einfluß des Alters auf die Manifestation der Neuropathie festzustellen. Die von Pirart (163) beobachtete höhere Prävalenz der männlichen Diabetiker für neurologische Spätschäden ließ sich allerdings nicht bestätigen. 46 % ($\approx 34/74$) der Frauen und 53 % ($\approx 48/91$) der Männer wiesen eine Neuropathie auf. Dieser Geschlechtsunterschied ist nicht signifikant, könnte aber bereits eine Tendenz darstellen.

Die Ergebnisse von Edmonds et al. (54), die eine hoch signifikante Korrelation ($p < 0,001$) zwischen dem gleichzeitigen Auftreten neurologischer Veränderungen und der Mönckeberg'schen Mediasklerose bei Langzeitdiabetikern beobachteten, konnten in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Nach Meinung dieser Autoren soll die Neuropathie durch die mit ihr verbundene sympathische Denervierung der glatten Muskelzellen der Tunica media eine wichtige Rolle spielen in der Ätiologie der Mediaverkalkung.

Erstaunlicherweise zeigte die Neuropathie - ganz im Gegensatz zur Mikroangiopathie - nicht den geringsten Hinweis auf eine Beziehung zur Qualität der Stoffwechselkontrolle. Die diabetischen Nervenveränderungen erschienen sowohl vom Grad der Hyperglykämie als auch vom Ausmaß einer eventuell vorhandenen Hyperlipidämie oder Hyperurikämie gänzlich unbeeinflusst. Andere Untersucher fanden ebenfalls keine Auswirkung der Höhe der Blutzuckerwerte (148) oder der HbA1-Spiegel (129) auf die Manifestation einer Neuropathie. Diese Ansicht blieb jedoch nicht unwidersprochen (107, 162, 163). Möglicherweise ist die diabetische Polyneuropathie, trotz ihrer so hoch signifikanten Korrelation zur von der hyperglykämischen Stoffwechsellaage sehr stark abhängigen Mikroangiopathie, von anderen mit heutigen Routinemethoden noch nicht eruierbaren Änderungen im Zellmetabolismus beeinflusst. Vielleicht spielt auch eine genetisch mitbedingte individuelle Empfindlichkeit des einzelnen Patienten gegenüber diabetischen Nervenveränderungen eine größere Rolle als bisher vermutet.

Ein wirklich überzeugender Zusammenhang zwischen der Güte der Stoffwechselkontrolle und der Häufigkeit des Auftretens von Spätschäden beim Diabetes mellitus ließ sich in der beschriebenen Studie an 167 Patienten nur für die Mikroangiopathie nachweisen. Bei der Entwicklung der Neuropathie, der Makroangiopathie und der Hypertonie waren vielfach von Arzt und Patient nicht zu beeinflussende Faktoren wie Alter und Geschlecht oder der Diabetestyp mitbestimmend. Studien an Langzeitdiabetikern, die mit ihrer Krankheit mehr als 25 Jahre, in seltenen Fällen sogar 40 Jahre und länger überlebten, zeigen eine ausgesprochen geringe Zahl von Spätschäden, die darüber hinaus noch meist einen milden Verlauf nahmen (42, 149, 156, 171, 175). Der überwiegende Teil dieser Patienten mit extrem langer Diabetesdauer hatte einen insulinpflichtigen Diabetes, der konsequent Jahrzehnte lang meist mit mehreren Insulininjektionen täglich behandelt wurde (42, 149, 156, 171, 175). Auffallend ist zudem, daß sich die Mehrzahl dieser Langzeitdiabetiker in regelmäßiger ärztlicher Kontrolle befand (42, 149, 156). Außerdem bemühten sie sich über Jahre, ihre Stoffwechselsituation durch Diät und entsprechende weitere Medikationen möglichst gut in den Griff zu bekommen und das Abgleiten in Ketoazidosen weitgehend zu verhindern (171, 175).

Bei der Bewertung der Aussagen solcher Langzeituntersuchungen sollte man sich allerdings vergegenwärtigen, mit welchen Schwierigkeiten es verbunden ist, die Stoffwechsellaage eines Patienten zuverlässig zu beurteilen, noch dazu über Jahrzehnte und zu einer Zeit, als die modernen Schnellteststreifen und HbA1-Bestimmungen nicht zur Verfügung standen. Außerdem ist es möglich, daß Diabetiker mit schweren Spätschäden bereits vorzeitig an den Folgen ihrer Krankheit gestorben sind, und diese Langzeitstudien aus diesem Grunde ein Bias aufweisen.

Gleichgültig, ob man nun von der Bedeutung der Qualität der Stoffwechseleinstellung beim Diabetiker für die Ausbildung von Spätveränderungen überzeugt ist oder nicht, bis heute besteht die einzig mögliche Waffe gegen die Entwicklung diabetesbedingter Spätschäden allein in der weitgehenden Vermeidung der bisher bekannten mit der Zuckerkrankheit verbundenen metabolischen Veränderungen. Denn haben die Spätfolgen sich erst manifestiert, bilden sie sich kaum jemals wieder ganz zurück, und es ist oft sogar nicht einmal mehr möglich, ihre Progression zu verhüten. So bleibt lediglich die prophylaktische Maßnahme einer möglichst weitreichenden Normalisierung sowohl des Kohlenhydrat- als auch des Fettstoffwechsels. Um dieser Forderung noch besser als bisher gerecht werden zu können, ist die Entwicklung weiterer, zuverlässig und einfach anwendbarer und dabei billiger Meßverfahren zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung beim Diabetiker und die Erforschung neuer therapeutischer Prinzipien dringend erforderlich.

Erste Schritte auf diesem Gebiet wurden bereits unternommen:

In letzter Zeit konnten günstige Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit der obligaten Diabetesdiät mit dem Alpha-Glucosidase-Inhibitor Acarbose erzielt werden (178, 184). Der Wirkungsmechanismus dieses Stoffes besteht in einer kompetitiven Hemmung der Glykosidhydroxylasen im Bürstensaum des Dünndarmes, was die Glukosefreisetzung aus Kohlenhydraten verzögert (184). Diese durch Acarbose hervorgerufene Maldigestion vermindert den postprandialen Blutzucker- und Seruminulinanstieg. Dadurch gelingt eine Verbesserung der metabolischen Kontrolle sowohl beim juvenilen (Typ I) als auch beim TypII - Diabetes (178, 184).

Neue Erfolge der Insulintherapie erwartete man von der breiten Anwendung des Humaninsulins anstelle der bisher benutzten hochgereinigten Schweine- und Rinderpräparate. In den bis jetzt vorliegenden Untersuchungen konnte jedoch abgesehen von einer möglicherweise geringeren Antigenität des menschlichen Insulins (62, 101), die nur in wenigen Fällen von Insulinallergie von Bedeutung sein dürfte (140), kein nennenswerter Vorteil bei der Behandlung insulinpflichtiger Diabetiker mit Humaninsulin nachgewiesen werden.

Die Transplantation des endokrinen Pankreas als Versuch einer im eigentlichen Sinn kausalen Therapie des Diabetes mellitus ist trotz zahlreicher erfolgreicher Operationen immer noch mit einem erheblichen Risiko belastet (59, 120). Nach einer neueren Studie von Sutherland und Mitarbeitern (200) betrug bei 49 Pankreasverpflanzungen die Patientenüberlebensrate nach einem Jahr 84 %, jedoch funktionierten nach diesem Zeitraum nur noch 24 % der Transplantate einwandfrei. Infolge der vielfältigen Probleme bei der Auswahl geeigneter Spender, der technischen Schwierigkeiten des Verfahrens und der schwerwiegenden immunologischen Komplikationen der Transplantation wird in absehbarer Zeit diese Methode der Diabetesbehandlung sicherlich weiterhin nur auf spezielle, kompliziert gelagerte Einzelfälle beschränkt bleiben müssen.

Einen weitreichenden Fortschritt in der Diabetestherapie der letzten Jahre erhoffte man sich durch die klinische Anwendung von Insulinpumpen (25, 101). Hierbei ist jedoch der Einsatz des "künstlichen Pankreas" im eigentlichen Sinn, d.h. eines Insulindosiergerätes, das mit Hilfe eines Glukosesensors die Insulinzufuhr ununterbrochen dem augenblicklichen Bedarf des Patienten anpaßt (rückgekoppeltes oder closed-loop-System) nach wie vor mit einem erheblichen technischen und apparativen Aufwand verbunden und muß deshalb hochspezialisierten Behandlungszentren für kurzfristige Akuteinsätze vorbehalten bleiben. Demgegenüber haben tragbare Insulinpumpen, die über einen intravenösen, intraperitonealen oder - wie in letzter Zeit bevorzugt verwendet - subkutanen Zugangsweg ständig eine vorher festgelegte Basalrate von Insulin in den Körper abgeben (sogenanntes nicht rückgekoppeltes oder open-loop-System), die sich allerdings bei Bedarf, z.B. zu den Mahlzeiten, vom Patienten steigern läßt, in den vergangenen Jahren einen breiteren Einsatz gefunden (101, 102).

Inzwischen liegen die ersten Untersuchungen vor, die unter Anwendung von Insulindosiergeräten eine deutlich bessere Stoffwechselkontrolle im Vergleich zur herkömmlichen Injektionstherapie dokumentieren (114, 130, 146, 199), insbesondere bei Patienten mit einem labilen Diabetes (11, 202) oder zur Blutzuckerregulierung während einer Schwangerschaft (11). Sonnenberg (190) erreichte bei 6 insulinpflichtigen Diabetikern unter kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion (CSII) Normoglykämie trotz gelockerter Diätvorschriften, wobei allerdings der Verzicht auf schnell resorbierbare Kohlehydraten weiterhin beibehalten wurde, jedoch die Zahl der Mahlzeiten verringert und die Menge der jeweils zugeführten Kohlehydrate entsprechend erhöht werden konnten.

Diesen Vorteilen der Pumpentherapie stehen jedoch auch gewichtige Nachteile gegenüber (101) (Tabelle 14).

Tabelle 14: Vorteile und Risiken einer Pumpentherapie mit kontinuierlicher Insulininfusion. Nach Kemmler (101)

Vorteile der Pumpe

kurzfristig:

- subjektives Wohlbefinden
- Variationsmöglichkeiten in den Essenszeiten, nicht in der Zusammensetzung der Diät
- größere Autonomie
- seltenere katabole Krisen
- größere Stabilität des Blutzuckers
- in Fällen von "brittle"-Diabetes normales Wachstum von Kindern
- Prävention von Schwangerschaftskomplikationen
- weniger Infektionen

langfristig:

- Hoffnung auf Verhinderung oder Verzögerung von Spätkomplikationen

Nachteile der Pumpe

kurzfristig:

- rasche Entgleisung, wenn die Infusion unterbrochen wird (Ketose)
- Hypoglykämien ohne Warnsymptome
- Hautreaktionen oder Infektionen an der Einstichstelle des Katheters oder der Nadel
- Verschlechterung der Retinopathie bei Patienten mit zuvor schlechter Stoffwechseleinstellung

langfristig:

- zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beurteilbar

Ein besonders schwerwiegendes Risiko bedeuten die unter kontinuierlicher Insulinzufuhr gehäuft und oft ohne typische Warnsymptome auftretenden schweren Hypoglykämien, wodurch in den USA schon Todesfälle verursacht wurden (58).

Neben diesen kurzfristig zu verzeichnenden Erfolgen der Therapie mit Insulinpumpen gibt es erst wenig Beobachtungen über einen längeren Einsatz dieser Systeme. Die Steno Study Group (196) randomisierte 32 insulinbedürftige Diabetiker mit einer Retinopathie und behandelte eine Gruppe während einer Dauer von 6 Monaten mit einer unveränderten konventionellen Insulintherapie (UCT), die andere dagegen mit kontinuierlichen subkutanen Insulininfusionen (CSII). Unter CSII zeigte sich neben deutlich niedrigeren mittleren Blutzuckerspiegeln und HbA1-Werten eine Verbesserung sämtlicher retinaler Funktionsparameter, eine Abnahme der Albuminausscheidung um 12 % und ein Abfall der glomerulären Filtrationsrate, während sich alle drei Parameter in der Gruppe mit konventioneller Therapie signifikant verschlechterten. Anhand dieser Verlaufsstudie gelangen die Autoren zu der Überzeugung, daß durch langfristige Einstellung des Diabetes auf annähernd normale Blutzuckerwerte einige Erscheinungen der diabetischen Mikroangiopathie aufzuhalten oder sogar reversibel zu sein scheinen. Dieses Ergebnis wurde auch von Segato et al. (185) bestätigt, die bei 5 Diabetikern unter neunmonatiger CSII eine Besserung der proliferativen Retinopathie beobachteten. In einer Fallbeschreibung berichteten White und Mitarbeiter (219) ebenfalls über die teilweise Rückbildung schwerer proliferativer Augenveränderungen unter Anwendung der kontinuierlichen Insulininfusionstherapie. Andere Autoren zeigten eine Verminderung der Proteinurie bereits unter kurzfristiger strenger Stoffwechselführung insulinpflichtiger Diabetiker mittels CSII (209). Ebenso wurde eine Besserung neuropathischer Befunde (21, 161) unter einer Insulinpumpentherapie beschrieben.

Demgegenüber stehen die Beobachtungen von Lauritzen et al. (117), die bei einer über ein Jahr laufenden vergleichenden Studie mit jeweils 15 Diabetikern mit Retinopathie unter UCT und CSII keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Progression morphologischer Retinaläsionen feststellen konnten. Im Gegenteil, bei den Diabetikern mit CSII war - trotz deutlich niedrigerer Blutglukose- und HbA1-Werte - die Häufigkeit einer Verschlechterung der morphologischen Retinabefunde am höchsten, insbesondere bei den 10 Patienten mit der besten Blutzuckereinstellung. Dagegen verbesserte sich die Retinafunktion signifikant unter CSII-Behandlung, verschlechterte sich aber ebenso deutlich unter konventioneller Therapie. Der überraschende Befund einer Verschlechterung morphologischer Veränderungen am Auge trotz nahezu optimaler Stoffwechselkontrolle könnte als Hinweis interpretiert werden, daß neben dem metabolischen Milieu weitere mit dem Diabetes assoziierte Faktoren für den Verlauf der diabetischen Mikroangiopathie von ausschlaggebender Bedeutung sind.

Angesichts dieser bescheidenen, zum Teil doch recht enttäuschenden ersten Ergebnisse der Insulinpumpentherapie wird erst die Zukunft zeigen, ob diese neue Behandlungsmethode tatsächlich zu der vielfach in sie gesetzten Hoffnung berechtigt, durch die in nächster Zeit mögliche Angleichung der Blutzuckerwerte des Diabetikers an die eines Gesunden könne es gelingen, in dem jahrzehntelangen Kampf gegen die diabetischen Spätveränderungen einen entscheidenden Schritt voranzukommen.

V. Zusammenfassung

In einer prospektiven Studie an 167 Diabetikern der Stoffwechselambulanz der Medizinischen Poliklinik München soll die Bedeutung der Stoffwechselkontrolle für die Manifestation von typischen diabetischen Spätveränderungen untersucht werden. Die vorliegende Arbeit faßt die Ergebnisse der Erstuntersuchung der Patienten bei Aufnahme in die Studie zusammen.

Von den 167 beteiligten Diabetikern (76 Frauen, 91 Männer) hatten 59 ($\approx 35,3\%$) einen insulinpflichtigen Typ I-Diabetes (IDDM), 108 ($\approx 64,7\%$) gehörten zum nichtinsulinabhängigen Typ II-Diabetes (NIDDM). Das Durchschnittsalter des untersuchten Patientenkollektivs betrug $59 \pm 13,5$ Jahre, die mittlere Diabetesdauer $12,5 \pm 8,4$ Jahre.

Zeichen einer diabetischen Mikroangiopathie wiesen 41,9 % (≈ 70) der Patienten auf, eine Neuropathie sogar 49,1 % (≈ 82). Häufigste Spätveränderung war die Hypertonie mit 54,5 % (≈ 91 Patienten). Eine Makroangiopathie war bei 46,1 % (≈ 77) der Diabetiker erkennbar.

Die Häufigkeit der Mikroangiopathie nahm signifikant ($p < 0,00001$) mit der Diabetesdauer zu. Von mikrovaskulären Veränderungen bevorzugt betroffen waren Typ I-Diabetiker ($p < 0,01$). Darüber hinaus schien die Retino- und Nephropathie von der Güte der Blutzuckereinstellung beeinflusst. Häufig kombiniert mit der Mikroangiopathie fand sich eine Mönckeberg'sche Mediasklerose ($p < 0,05$).

Zwischen der Manifestation einer Mikroangiopathie und einer Neuropathie wurde eine hoch signifikante Korrelation ($p < 0,00001$) deutlich. Die Neuropathie überwog ebenfalls bei insulinpflichtigen Diabetikern ($p < 0,05$), zeigte sich aber von den übrigen untersuchten Parametern unabhängig.

Erstaunlicherweise trat eine Hypertonie signifikant häufiger ($p < 0,01$) bei Frauen als bei Männern auf. Hypertoniker waren überwiegend Typ II-Diabetiker ($p < 0,01$). Außerdem korrelierten erhöhte Blutdruckwerte mit Übergewicht (Broca-Index) ($p < 0,001$) und steigendem Alter ($p < 0,05$), sowie mit dem Auftreten einer Mediasklerose ($p < 0,05$).

Die Makroangiopathie zeigte lediglich eine starke Zunahme mit dem Alter ($p < 0,001$).

Die vorläufigen Untersuchungsergebnisse deuten einzig auf eine Beeinflussung mikroangiopathischer Spätveränderungen bei Diabetikern durch die Qualität der Stoffwechseleinstellung hin. Die übrigen diabetesbedingten Spätfolgen - Neuropathie, Hypertonie und Makroangiopathie - erwiesen sich von anderen Parametern abhängig. Jedoch muß erst der weitere Verlauf der Studie die beobachteten Korrelationen bestätigen.

Herrn Prof.Dr.N.Zöllner danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Klinik anfertigen zu können.

Herrn Prof.Dr.F.-D.Goebel möchte ich für die Überlassung des Themas und die Anleitung bei der Anfertigung der Arbeit danken.

Herrn Dr.S.Schewe danke ich für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

VI. Literaturverzeichnis

- (1) Albrink M. I., Lavietes P. H., and Man E.: Vascular Disease and Serum Lipids in Diabetes Mellitus. ANN. INTERN. MED. 58, 305 - 323, 1963.
- (2) Anderson O. O.: Anti-Insulin-Antibodies and Late Diabetic Complications. ACTA ENDOCRINOL. 83, 329 - 340, 1976.
- (3) Alexander K.: Die Mikroangiopathien (Diabetes, Gicht). MED.WELT 25, 27/28, 1207 - 1210, 1974.
- (4) Ashton N.: Vascular Basement Membrane Change in Diabetic Retinopathy. BR. J. OPHTHALMOL. 58/4, 344 - 366, 1974.
- (5) Barbosa J., Ramsay R. C., Knobloch W. H., Cantrill H. L., Noreen H., King R., and Yunis E.: Histocompatibility Antigen Frequencies in Diabetic Retinopathy. AM. J.OPHTHALMOL. 90/2, 148 - 153, 1980.
- (6) Barnes A. J., Locke P., Scudder P. R., Dormandy T. L., Dormandy J. A., and Slack J.: Is Hyperviscosity a Treatable Component of Diabetic Microcirculatory Disease? LANCET II/ 8042, 789 - 791, 1977.
- (7) Bar-Or D., Stern Z., and Naparstek Y.: Glycosylated Hemoglobin and Late Complications of Diabetes Mellitus. N.ENGL. J.MED. 304/26, 1607 - 1608, 1981.
- (8) Beach K. W., Brunzell J. D., Conquest L. L., and Strandness D. E.: The Correlation of Arteriosclerosis Obliterans with Lipoproteins in Insulin-Dependent and Non-Insulin-Dependent Diabetes. DIABETES 28, 836 - 840, 1979.
- (9) Beckett A. G., and Lewis J. G.: Gout and The Serum Uric Acid in Diabetes Mellitus. QUART. J. MED. 29, 443 - 458, 1960.
- (10) Benion L. J., and Grundy S. M.: Influence of Diabetic Control on Cholesterol Metabolism in Man. DIABETES 25, SUPPL. 1, 324, 1976.

- (11) Berger W., Keller U., Straumann M., Clerz D. und Fried M.: Langzeitanwendung portabler Insulinpumpen zur Stoffwechselstabilisierung bei labilen Diabetikern und zur euglykämischen Blutzuckerregulierung während der Schwangerschaft. SCHWEIZ. MED.WSCHR. 113, 679 - 688, 1983.
- (12) Berns A. W., Owens C. T., Hirata Y., and Blumenthal H. T.: The Pathogenesis of Diabetic Glomerulosclerosis. II. A Demonstration of Insulin-binding Capacity of the Various Histopathological Components of the Disease by Fluorescence Microscopy. DIABETES 11, 308 - 317, 1962.
- (13) Blankenberg P. F., and Skyler I. S.: Diabetic Retinopathy: A General Survey. DIABETES CARE 1, 127 - 132, 1978.
- (14) Bleicher S. J., Lee T. Y., Bernstein R., Schachter L., Temes R., Krupin T., Santiago J., Becker B., and Waltman S. R.: Effect of Blood Glucose Control on Retinal Vascular Permeability in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. DIABETES CARE 3/1, 184 - 186, 1980.
- (15) Bloodworth J. M. B., Jr.: Diabetic Microangiopathy. DIABETES 12, 99 - 114, 1963.
- (16) Bloodworth J. M. B., Jr.: A Re-evaluation of Diabetic Glomerulosclerosis 50 Years after the Discovery of Insulin. HUM. PATHOL. 9/4, 439 - 453, 1978.
- (17) Bodansky H. J.: HLA Association with Diabetic Retinopathy - Fact or Fancy? (Letter) DIABETOLOGIA 20, 585, 1981.
- (18) Boden G., Master R. W., Gordon S. S., Shuman C. R., and Owen O. E.: Monitoring Metabolic Control in Diabetic Outpatients with Glycosylated Hemoglobin. ANN. INTERN. MED. 92, 357 - 360, 1980.
- (19) Bolli G., Cartechini M. G., Compagnucci P., Santeusano F., Massi-Benedetti M., Calabrese G., Puxeddu A., and Brunetti P.: Modification of Glycosylated Haemoglobin Concentration during Artificial Endocrine Pancreas Treatment of Diabetics. Evidence of a Short-term Effect on HbA1 (a+b+c) Levels. DIABETOLOGIA 18, 125 - 130, 1980.
- (20) Boucher B. J., Welch S. G., and Beer M. S.: Glycosylated Haemoglobins in the Diagnosis of Diabetes Mellitus and for the Assessment of Chronic Hyperglycaemia. DIABETOLOGIA 21, 34 - 36, 1981.

- (21) Boulton A. J., Drury J., Clarke B., and Ward J.: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in the Management of Painful Diabetic Neuropathy. DIABETES CARE 5, 386 - 390, 1982.
- (22) Bourgeois B., and Zahnd G. R.: Usefulness of Serum Lipid Determination in Diabetic Practice. ACTA DIABET. LAT. 15, 29 - 39, 1978.
- (23) Brooks A. P., Nairn I. M., and Baird J. D.: Changes in Glycosylated Haemoglobin after Poor Control in Insulin-dependent Diabetics. BR.MED.J. 281/6242, 707 - 710, 1980.
- (24) Brownlee M., and Spiro R. G.: Glomerular Basement Membrane Metabolism in the Diabetic Rat. In Vivo Studies. DIABETES 28, 121 - 125, 1979.
- (25) Bruns W. und Fischer U.: Zum Einsatz von künstlicher B-Zelle oder programmierten Insulininfusionen in der Therapie des insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Z. GES. INN. MED. 36/17, 625 - 627, 1981.
- (26) Burrows A. W., Chavin S. I., and Hockaday T. D.R.: Plasma-Thromboglobulin Concentrations in Diabetes Mellitus. LANCET I/8058, 235 - 237, 1978.
- (27) Cahill G.F.Jr., Etzweiler D. D., and Freinkel N.: "Control" and Diabetes. N. ENGL. J. MED. 294, 1004 - 1005, 1976.
- (28) Casparie A. F., and Miedema K.: HbA1c in Comparison with Other Parameters as Index of Diabetic Control. NETH. J. MED. 21, 73 - 76, 1978.
- (29) Chuck A. L., and Cudworth A. G.: Plasma Fibrinogen, Plasma Viscosity, Lipoproteins, and HLA Phenotypes in Relation to the Complications of Diabetes. DIABETOLOGIA 13, 387, 1977.
- (30) Clarke B. F., Ewing D.J., and Campbell I. W.: Diabetic Autonomic Neuropathy. DIABETOLOGIA 17, 195 - 212, 1979.
- (31) Clements R. S. Jr.: Diabetic Neuropathy - New Concepts of Its Etiology. DIABETES 28, 604 - 611, 1979.
- (32) Colwell J.A.: Effect of Diabetic Control on Retinopathy. DIABETES 15, 497 - 499, 1966.

- (33) Compagnucci P., Cartechini M. G., Bolli G., De Feo P., Santeusiano F., and Brunetti P.: The Importance of Determining Irreversibly Glycosylated Hemoglobin in Diabetics. *DIABETES* 30, 607 - 612, 1981.
- (34) Constam G. R.: Sind die diabetische Angio- und Neuropathie vermeidbar? *MED. KLIN.* 42/16, 695 - 702, 1977.
- (35) Crall F.V. Jr., and Roberts W. C.: The Extramural and Intramural Coronary Arteries in Juvenile Diabetes Mellitus. Analysis of Nine Necropsy Patients Aged 19 to 38 Years with Onset of Diabetes Before Age 15 Years. *AM. J. MED.* 64/2, 221 - 230, 1978.
- (36) Cruz A., and Moreau Lalande H.: Biochemical Studies on Glomerular Basement Membrane in Human Diabetic Microangiopathy. *PATH. BIOL.* 26/7, 411 - 417, 1978.
- (37) Cunha-Vaz J. G.: Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *BR. J. OPHTHALMOL.* 62, 351 - 355, 1978.
- (38) Cunha-Vaz J. G., Fonseca J. R., Abreu J. F., and Ruas M. A.: Detection of Early Retinal Changes in Diabetes by Vitreous Fluorophotometry. *DIABETES* 28, 16 - 19, 1979.
- (39) Dandona P., James I. M., Newbury P. A., Woollard M. L., and Beckett A. G.: Cerebral Blood Flow in Diabetes Mellitus: Evidence of Abnormal Cerebrovascular Reactivity. *BR. MED. J.* 2/6133, 325 - 326, 1978.
- (40) Deckert T., Poulsen J. E., and Larsen M.: Prognosis of Diabetics with Diabetes Onset before the Age of Thirty-one. I. Survival, Causes of Death, and Complications. *DIABETOLOGIA* 14, 363 - 370, 1978.
- (41) Deckert T., Egeberg J., Frimodt-Møller C., Sander E., and Svejgaard A.: Basement Membrane Thickness, Insulin Antibodies, and HLA-Antigens in Long Standing Insulin Dependent Diabetics with and without Severe Retinopathy. *DIABETOLOGIA* 17, 91 - 96, 1979.
- (42) Deckert T., Poulsen J. E., and Larsen M.: The Prognosis of Insulin Dependent Diabetes Mellitus and the Importance of Supervision. *ACTA MED. SCAND., SUPPL.* 624, 48 - 53, 1979.
- (43) Dintenfass L.: Blood Viscosity Factors in Severe Nondiabetic and Diabetic Retinopathy. *BIORHEOLOGY* 14, 151 - 157, 1977.

- (44) Ditzel J., and Standl E.: The Problem of Tissue Oxygenation in Diabetes Mellitus. I. Its Relation to the Early Functional Changes in the Microcirculation of Diabetic Subjects. ACTA MED. SCAND., SUPPL. 578, 42 - 58, 1975.
- (45) Ditzel J.: Diabetic Vascular Disease: The Importance of Insulin Deficiency, Hyperglycemia, and Hypophosphatemia on Red Cell Oxygen Unloading. ACTA PAEDIATR. SCAND. 66, SUPPL. 270, 112 - 120, 1977.
- (46) Ditzel J., and Dyerberg J.: Hyperlipoproteinemia, Diabetes, and Oxygen Affinity of Hemoglobin. METABOLISM 26/2, 141 - 150, 1977.
- (47) Donovan R. J.: Prevalence of Retinopathy in a Diabetic Clinic. BR. MED. J. 1/6125, 1441 - 1442, 1978.
- (48) Dorchy H., Toussaint D., Vanderschueren-Lodeweyckx M., Vadenbussche E., De Vroede M., and Loeb H.: Leakage of Fluorescein: First Sign of Juvenile Diabetic Retinopathy. Role of Diabetic Control and Duration of Diabetes. ACTA PAEDIATR. SCAND., SUPPL. 277, 47 - 53, 1979.
- (49) Dorf A., Ballantine E. J., Bennett P.H., and Miller M.: Retinopathy in Pima Indians: Relationships to Glucose Level, Duration of Diabetes, Age at Diagnosis of Diabetes, and Age at Examination in a Population with a High Prevalence of Diabetes Mellitus. DIABETES 25, 554 - 560, 1976.
- (50) Dortimer A. C., Shenoy P. N., Shiroff R. A., Leaman D. M., Babb J. D., Liedke A. J., and Zelis R.: Diffuse Coronary Artery Disease in Diabetic Patients. Fact or Fiction? CIRCULATION 57/1, 133 - 136, 1978.
- (51) Dupree E. A., and Meyer M. B.: Role of Risk Factors in Complications of Diabetes Mellitus. AM. J. EPIDEMIOL. 112/1, 100 - 112, 1980.
- (52) Dyck P.J., Sherman W. R., Hallcher L. M., Service F. J., O'Brien P. C., Grina L. A., Palumbo P. J., and Swanson C. J.: Human Diabetic Endoneurial Sorbitol, Fructose, and myo-Inositol Related to Sural Nerve Morphometry. ANN.NEURL. 8, 590 - 596, 1980.
- (53) Eaton R.P.: Lipids and Diabetes: The Case for Treatment of Macrovascular Disease. DIABETES CARE 2/1, 46 - 50, 1979.
- (54) Edmonds M. E., Morrison N., Laws J. W., and Watkins P. J.: Medial Arterial Calcification and Diabetic Neuropathy. BR. MED. J. 284, 928 - 930, 1982.

- (55) Elder G. E., Mayne E. E., Daly J. G., Kennedy A. L., Hadden D. R., Montgomery D. A. D., and Weaver J. A.: Antithrombin III Activity and Other Coagulation Changes in Proliferative Diabetic Retinopathy. HAEMOSTASIS 9, 288 - 296, 1980.
- (56) Engerman R., Bloodworth J. M.B., Jr., and Nelson S.: Relationship of Microvascular Disease in Diabetes to Metabolic Control. DIABETES 26, 760 - 769, 1977.
- (57) Fagius J., and Jameson S.: Effects of Aldose Reductase Inhibitor Treatment in Diabetic Polyneuropathy - A Clinical and Neurophysiological Study. J. NEUROL. NEUROSURG. PSYCHIATRY 44, 991 - 1001, 1981.
- (58) Fehling P., and Bergman M.: Intensive Ambulatory Treatment of Insulin-Dependent Diabetes. ANN. INTERN. MED. 97, 225 - 230, 1982.
- (59) Fischer U., Bruns W., Jutzi E., Ratzmann K.-P., Abel P., Bomber H., Salzsieder E. und Freyse E.-J.: Zum Einsatz der künstlichen B-Zelle in Klinik und Experiment. Z. GESAMTE INN. MED. 36/1, 19 - 26, 1981.
- (60) Fischer W., Reichel G., Rabending G., Bruns W., Haubenreiser H., Sodemann K. und Zander G.: Die diabetische Polyneuropathie. 4. Mitteilung: Synopsis elektro-neurographischer Befunde bei Diabetikern. ENDORINOLOGIE 74/3, 354 - 362, 1979.
- (61) Frank R. N., Hoffman W. H., Podgor M. J., Joondeph H. C., Lewis R. A., Margherio R. R., Nachazel D. P., Weiss H., Christopherson K. W., and Cronin M. A.: Retinopathy in Juvenile-Onset Diabetes of Short Duration. OPHTHALMOLOGY 87/1, 1 - 9, 1980.
- (62) Frankhauser S., Herz G., Zuppinger E.: Expérience avec l'insuline humaine chez des enfants diabétiques. MED. ET HYG. 40, 1378 - 1384, 1982.
- (63) Gabbay K. H.: The Sorbitol Pathway and the Complications of Diabetes. N. ENGL. J. MED. 288/16, 831 - 836, 1973.
- (64) Gabbay K. H., Hasty K., Breslow J. L., Ellison R. C., Bunn H. F., and Gallop P. M.: Glycosylated Hemoglobins in Long-Term Blood Glucose Control in Diabetes Mellitus. J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB. 44, 859 - 864, 1977.

- (65) Gabbay K.H., Sosenko J. M., Banuchi G. A., Mininsohn M. J., and Flückiger R.: Glycosylated Hemoglobins: Increased Glycosylation of Hemoglobin A in Diabetic Patients. DIABETES 28, 337 - 340, 1979.
- (66) Ganda O. P., Soeldner J. S., Gleason R. E., Smith T. M., Kilo C., and Williamson J. R.: Monozygotic Triplets with Discordance for Diabetes Mellitus and Diabetic Microangiopathy. DIABETES 26, 469 - 479, 1977.
- (67) Gerritzen F. M.: The Course of Diabetic Retinopathy. A Longitudinal Study. DIABETES 22, 122 - 128, 1973.
- (68) Goebel F.-D.: Diabetische Mikroangiopathie bei primärem und sekundärem Diabetes mellitus. FORTSCHR. MED. 98/13, 470 - 474, 1980.
- (69) Goebel F.-D., Fießl H. und Seidl O.: Möglichkeiten der Langzeitkontrolle von Stoffwechselkrankheiten. MMW 122/48, 1731 - 1734, 1980.
- (70) Gonen B., Roghman H., Rubenstein A. H., Tanega S. P., and Horwitz D. L.: Haemoglobin A1: An Indicator of Metabolic Control of Diabetic Patients. LANCET II/ 8041, 734 - 736, 1977.
- (71) Gordon T., Castelli W. P., Hjortland M. C., Kannel W. B., and Dawber T. R.: Diabetes, Blood Lipids, and the Role of Obesity in Coronary Heart Disease Risk for Women. The Framingham Study. ANN. INTERN. MED. 87/4, 393 - 397, 1977.
- (72) Gordon T., Castelli W. P., Hjortland M. C., Kannel W. B., and Dawber T. R.: High Density Lipoprotein As a Protective Factor Against Coronary Heart Disease. The Framingham Study. AMER. J. MED. 62, 707 - 714, 1977.
- (73) Gottstein U. und Bettinghausen E.: Unterschenkel durchblutung von Diabetikern - Quantitative venenverschlußplethysmographische Messungen. HERZ/KREISL. 11/11, 521 - 527, 1979.
- (74) Grabner W. und Worlicek H.: Über die Beziehungen zwischen Gicht und Diabetes. FORTSCHR. MED. 99/2, 1137 - 1140, 1981.

- (75) Gray R. S., Starkey J. R., Rainbow S., Kurtz A. B., Abdel-Khalik A., Urbaniak S., Elton R. A., Duncan L. J. P., and Clarke B. F.: HLA Antigens and Other Risk Factors in the Development of Retinopathy in Type I Diabetes. BR. J. OPHTHALMOL. 66, 280 - 285, 1982.
- (76) Hamby R. I., and Sherman L.: Duration and Treatment of Diabetes. Relationship to Severity of Coronary Artery Disease. N. Y. STATE J. MED. 79/11, 1683 - 1688, 1979.
- (77) Herman J. B., Mount F. W., Medalie J. H., Green J. J., Dublin T. D., Neufeld N. H., and Riss E.: Diabetes Prevalence and Serum Uric Acid. Observations among 10.000 Men in a Survey of Ischemic Heart Disease in Israel. DIABETES 16, 858 - 868, 1967.
- (78) Herman J. B., Medalie J. H., and Goldbourt U.: Diabetes, Prediabetes, and Uricaemia. DIABETOLOGIA 12, 47 - 52, 1976.
- (79) Herzstein J., and Weinroth L. A.: Arteriosclerotic Peripheral Vascular Disease in Diabetes. ARCH.INT. MED. 76, 34 - 38, 1945.
- (80) Heydenreich A., Dietze U. und Sorge J.: Der Einfluß der Plasmalipide (Cholesterin, β -Lipoproteide und Triglyzeride) bei Diabetikern auf die Herausbildung harter Exsudate im Bereich der Retina. FOLIA OPHTHALMOL.(JENA) 3/3, 152 - 157, 1978.
- (81) Hosking D. J., Bennett T., and Hampton J. R.: Diabetic Autonomic Neuropathy. DIABETES 27/10, 1043 - 1054, 1978.
- (82) Howard C. F. Jr.: Aortic Atherosclerosis in Normal and Spontaneously Diabetic Macaca Nigra. ATHEROSCLEROSIS 33, 479 - 493, 1979.
- (83) Janka H.-U., Standl E., Bloss G., Oberparleiter F. und Mehnert H.: Zur Epidemiologie der Hypertonie bei Diabetikern. DTSCH. MED. WOCHENSCHR. 103/40, 1549 - 1555, 1978.
- (84) Janka H.-U., Standl E., Oberparleiter F., Bloss G. und Mehnert H.: Zur Epidemiologie der arteriellen Verschlusskrankheit bei Diabetikern. MED. KLIN. 74/8, 272 - 278, 1979.
- (85) Janka H.-U., Standl E., Albert E. D., Scholz S. und Mehnert H.: Mediasklerose bei Diabetikern - Eine Sonderform der Makroangiopathie. VASA 9/4, 281 - 285, 1980.

- (86) Janka H.-U., Standl E., and Mehnert H.: Increased Platelet Adenylate Cyclase Activity in Diabetic Patients with Microangiopathy. *HORM. METAB. RES.* 13, SUPPL. 11, 26 - 29, 1981.
- (87) Jarrett R. J., and Keen H.: The WHO Multinational Study of Vascular Disease. 3. Microvascular Disease. *DIABETES CARE* 2/2, 196 - 201, 1979.
- (88) Jervell J., and Solheim B.: HLA-Antigens in Long Standing Insulin Dependent Diabetics with Terminal Nephropathy and Retinopathy with and without Loss of Vision. (Letter). *DIABETOLOGIA* 17, 391, 1979.
- (89) Job D., Eschwege E., Guyot-Atgenton C., Aubry J.-P., and Tchobroutsky G.: Effect of Multiple Daily Insulin Injection on the Course of Diabetic Retinopathy. *DIABETES* 25, 463 - 469, 1976.
- (90) Johnsson S.: Retinopathy and Nephropathy in Diabetes Mellitus. Comparison of the Effects of Two Forms of Treatment. *DIABETES* 9, 1 - 8, 1960.
- (91) Jonston P.B., Kidd M., Middleton D., Greenfield A. A., Archer D. B., Maguire C. J. F., and Kennedy L.: Analysis of HLA Antigen Association with Proliferative Diabetic Retinopathy. *BR. J.OPHTHALMOL.* 66, 277 - 279, 1982.
- (92) Jophin G. F., Oakley N. W., Hill D. W., Kohner E. M., and Fraser T. R.: Diabetic Retinopathy. II. Comparison of Disease Remission Induced by Various Degrees of Pituitary Ablation by Y⁹⁰. *DIABETOLOGIA* 3, 406 - 412, 1967.
- (93) Judzewitsch R. G., Jaspan J. B., Polonsky K. S., Weinberg C. R., Halter J. B., Halar E., Pfeifer M. A., Vukadinovic C., Bernstein L., Schneider M., Liang Kung-Yee, Gabbay K. H., Rubenstein A. H., and Porte D. Jr.: Aldose Reductase Inhibition Improves Nerve Conduction Velocity in Diabetic Patients. *NEW ENGL. J. MED.* 308, 119 - 125, 1983.
- (94) Jütte A., Syrbe G., Kleekamp N. und Dietze U.: Einfluß der spontanen Thrombozytenaggregation bei Diabetikern auf die Entwicklung der diabetischen Retinopathie. *FOLIA OPHTHALMOL. (JENA)* 4/1, 50 - 55, 1979.
- (95) Kamenetzky S. A., Bennett P.H., Dippe S. E., Miller M., and Le Compte P. M.: A Clinical and Histologic Study of Diabetic Nephropathy in the Pima Indians. *DIABETES* 23, 61 - 68, 1974.

- (96) Kannel W. B., and Mc Gee D. L.: Diabetes and Cardiovascular Risk Factors: The Framingham Study. CIRCULATION 59/1, 8 - 13, 1979.
- (97) Kannel W. B., and Mc Gee D. L.: Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study. JAMA 241, 2035 - 2038, 1979.
- (98) Keen H., and Jarrett R.J.: The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes: 2. Macrovascular Disease Prevalence. DIABETES CARE 2/2, 187 - 195, 1979.
- (99) Keiding N. R., Root H.F., and Marble A.: Importance of Control of Diabetes in Prevention of Vascular Complications. JAMA 150, 964 - 969, 1952.
- (100) Keller U. und Berger W.: Pathogenetische Grundlagen einer neuen Einteilung des Diabetes mellitus (WHO-Nomenklatur). SCHWEIZ.RUNDSCHAU MED. (PRAXIS) 71/35, 1982.
- (101) Kemmler W.: Neue Entwicklungen der Insulintherapie. MED. WELT 34/5, 133 - 138, 1983.
- (102) Kerner W. und Navascués I.: Fortschritte der Insulintherapie des Diabetes mellitus. MMW 124/46, 1015 - 1018, 1982.
- (103) Kilo C., Vogler N., and Williamson J. R.: Muscle Capillary Basement Membrane Changes Related to Aging and to Diabetes Mellitus. DIABETES 21, 881 - 905, 1972.
- (104) Kimmelstiel P., Kim O.J., and Beres J.: Studies on Renal Biopsy Specimens with the Aid of the Electron-Microscope. AMER. J. CLIN. PATH. 38, 270 - 279, 1962.
- (105) Klemen U. M. und Freyler H.: Diabetische Retinopathie: 10 Jahre nach Lichtkoagulation. KLIN.MONATSBL.AUGENHEILKD. 174/3, 489 - 492, 1979.
- (106) Knatterud G.L., Klimt C. R., Levin M. E., Jacobson M.E., and Goldner M. G.: Effects of Hypolycemic Agents on Vascular Complications in Patients With Adult - Onset Diabetes. VII. Mortality and Selected Nonfatal Events with Insulin Treatment. JAMA 240/1, 37 - 42, 1978.
- (107) Knittel B. und Mähr G.: Achillessehnenreflex und Polyneuropathie bei jungen Diabetikern. WIEN. MED. WCHR. 127/4, 143 - 144, 1977.

- (108) Knowler W. C., Bennett P. H., Hamman R. F., and Miller M.: Diabetes Incidence and Prevalence in Pima Indians: A 19-fold Greater Incidence than in Rochester, Minnesota. AM. J. EPIDEMIOL. 108, 497-505, 1978.
- (109) Knowler W. C., Bennett P.H., and Ballintine E.J.: Increased Incidence of Retinopathy in Diabetics with Elevated Blood Pressure. N. ENGL. J. MED. 302/12, 645 - 650, 1980.
- (110) Knowles H. C.Jr., Guest G. M., Lampe J., Kessler M., and Skillmann T. G.: The Course of Juvenile Diabetes Treated with Unmeasured Diet. DIABETES 14, 239 - 273, 1965.
- (111) Koenig R. J., Peterson C. M., Jones R. L., Saudek C., Lehrman M., and Cerami A.: Correlation of Glucose Regulation and Hemoglobin A1c in Diabetes Mellitus. N. ENGL. J. MED. 295, 417 - 420, 1976.
- (112) Kohner E. M., Dollery C. T., and Bulpitt C. J.: Cotton-wool Spots in Diabetic Retinopathy. DIABETES 18, 691 - 704, 1969.
- (113) Koram J. H., Rosenthal M., O'Donnell J. J., Tsalikian E., Lorenzi M., Gerich J.E., Siperstein M. D., and Forsham P. H.: Discordance of Diabetic Microangiopathy in Identical Twins. DIABETES 25, 24 - 28, 1976.
- (114) Kritz H., Hagmüller G., Lovett R., and Irsigler K.: Implanted Constant Basal Rate Insulin Infusion Devices for Type I (Insulin-Dependent) Diabetic Patients. DIABETOLOGIA 25, 78 - 81. 1983.
- (115) Krupin T., Waltman S. R., Oestrich C., Santiago J., Ratzan S., Kilo C., and Becker B.: Vitreous Fluorophotometry in Juvenile-Onset Diabetes Mellitus. ARCH. OPHTHALMOL. 96, 812 - 814, 1978.
- (116) Kuhlmann H., Mehnert H. und Langer E.: Retinopathie und Glomerulosklerose bei Diabetikern. MED. KLIN. 64, 747 - 751, 1969.
- (117) Lauritzen T., Frost-Larsen K., Larsen H.-W., Deckert T., and the Steno Study Group: Effect of 1 Year of Near-Normal Blood Glucose Levels on Retinopathy in Insulin-Dependent Diabetics. LANCET I/8318, 200 - 204, 1983.
- (118) Leslie R. D. G., and Pyke D. A.: Diabetic Retinopathy in Identical Twins. DIABETES 31, 19 - 21, 1982.

- (119) Liebow I. M., Hellerstein H. K., and Miller M.: Arteriosclerotic Heart Disease in Diabetes Mellitus. A Clinical Study of 383 Patients. AM. J. MED. 18, 438 - 447, 1955.
- (120) Lorenz D., Wolff H., Bibergeil H., Hahn H.J. und Lippert H.: Transplantation des endokrinen Pankreas. Z. GESAMTE INN. MED. 36/1, 26 - 30, 1981.
- (121) Lowe G. D. O., Lowe J. M., Drummond M. N., Reith S., Belch J. J. F., Kesson C. M., Wylie A., Foulds W. S., Forbes C. D., MacCuish A. C., and Manderson W. G.: Blood Viscosity in Young Male Diabetics with and without Retinopathy. DIABETOLOGIA 18, 359 - 363, 1980.
- (122) Lundbaek K.: Growth Hormone's Role in Diabetic Microangiopathy. DIABETES 25, SUPPL. 2, 845 - 849, 1976.
- (123) Mackay J. D., Page M. McB., Cambridge J., and Watkins P. J.: Diabetic Autonomic Neuropathy. The Diagnostic Value of Heart Rate Monitoring. DIABETOLOGIA 18, 471 - 478, 1980.
- (124) Madsbad S., McNair P., Christensen M. S., Christiansen C., Faber O. K., Binder C., and Transbøl I.: Influence of Smoking on Insulin Requirement and Metabolic Status in Diabetes Mellitus. DIABETES CARE 3/1, 41 - 43, 1980.
- (125) Maempel J. V. Z.: Diabetes as a Coronary Risk Factor in Malta. ISRAEL J. MED. SCI. 14/4, 418 - 423, 1978.
- (126) Marble A.: The Complications of Diabetes. A Continuing Challenge. DIABETOLOGIA 12, 193 - 199, 1976.
- (127) Maurer S. M., Steffes M. W., Sutherland D. E. R., Najarian J. S., Michael A. F., and Brown D. M.: Studies of the Rate of Regression of the Glomerular Lesions in Diabetic Rats Treated with Pancreatic Islet Transplantation. DIABETES 24, 280 - 285, 1975.
- (128) Maurer S. M., Steffes M. W., Michael A. F., and Brown D. M.: Studies of Diabetic Nephropathy in Animals and Man. DIABETES 25, SUPPL. 2, 850 - 857, 1976.
- (129) McCann V.J., and Davis R. E.: Glycosylated Hemoglobin Concentrations in Patients with Diabetic Neuropathy. ACTA DIABET. LAT. 16, 205 - 209, 1979.

- (130) Mecklenburg R. S., Benson J. W., Becker N. M., Brazel P. L., Fredlund P. N., Metz R. J., Nielson R. L., Sannar C. A., and Steenrood W. J.: Clinical Use of the Insulin Infusion Pump in 100 Patients with Type I Diabetes. N. ENGL. J. MED. 307, 513 - 518, 1982.
- (131) Medalie J. H.: Risk Factors Other Than Hyperglycemia in Diabetic Macrovascular Disease. DIABETES CARE 2/2, 77 - 84, 1979.
- (132) Mehnert H.: Stoffwechselführung und Mikroangiopathie. MED. KLIN. 69, 1460 - 1462, 1974.
- (133) Melton L. J., Macken K. M., Palumbo P. J., and Elvebeck L. R.: Incidence and Prevalence of Clinical Peripheral Vascular Disease in a Population-based Cohort of Diabetic Patients. DIABETES CARE 3/6, 650 - 654, 1980.
- (134) Merin S., Ber J., and Ivry M.: Retinal Ischemia (Capillary Nonperfusion) in Diabetic Retinopathy of Patients With and Without Systemic Hypertension. OPHTHALMOLOGIA 177/2, 76 - 81, 1978.
- (135) Meyer H.: Zur Krankheitsprognose beim Diabetes mellitus. Z. GESAMTE INN. MED. IHRE GRENZGEB. 32/13, 297 - 300, 1977.
- (136) Miki E., Fukuda M., Kuzuya T., Kosaka K., and Nakao K.: Relation of the Course of Retinopathy to Control of Diabetes, Age, and Therapeutic Agents in Diabetic Japanese Patients. DIABETES 18, 773 - 780, 1969.
- (137) Miki E., Idé T., Kuzuya T., and Nakao K.: Frequency, Degree, and Progression with Time of Proteinuria in Diabetic Patients. LANCET I, 922 - 924, 1972.
- (138) Miki E., Akanuma Y., Kanazawa Y., Sando H., Kikuchi M., Kawazo S., and Kosaka K.: Prevalence of Major Vascular Complications at the Initial Visit Among Japanese Diabetic Patients. DIABETES CARE 2/2, 171 - 174, 1979.
- (139) Mikkelsen W. M.: The Possible Association of Hyperuricemia and/or Gout with Diabetes Mellitus. RHEUMATISM 8/5, 853 - 859, 1965.
- (140) Mirouze J., Monnier L., Rodier M., Balducchi J. P., Orsetti A., Clot J.: Urticaire insulinique chronique. Efficacité thérapeutique et bonne tolérance des insulines humaines. NOUV. PRESSE MED. 42, 3121 - 3124, 1982.

- (141) "Modell einer allgemeinen Vorsorgeuntersuchung".
Zwischenbericht der allgemeinen Vorsorgeuntersuchung
zwischen dem 8.9.1969 und dem 15.1.1970 in Baden-Würt-
temberg.
- (142) Möller E., Persson B., and Sterky G.: HLA Phenotypes
and Diabetic Retinopathy. DIABETOLOGIA 14, 155 - 158,
1978.
- (143) Monnier L., Follea G., and Mirouze J.: Antithrom-
bin III Deficiency in Diabetes Mellitus: Influence on
Vascular Degenerative Complications. HORM.METAB.RES.
10, 470 - 473, 1978.
- (144) Mourits-Andersen T. und Ditzel J.: Hämoglobin-A1c-
Konzentration bei neu entdecktem Diabetes mellitus,
Verhalten nach Einleitung der Behandlung mit Gliben-
clamid. DTSCH. MED. WCHR. 106, 266 - 268, 1981.
- (145) Mustard J.F., and Packham M.A.: Platelets and Diabetes
Mellitus. N. ENGL. J. MED. 297, 1345 - 1347, 1977.
- (146) Nathan D. M., Lou P., and Avruch J.: Intensive Con-
ventional and Insulin Pump Therapies in Adult Type I Dia-
betes. A Crossover Study. ANN. INTERN. MED. 97, 31 -
36, 1982.
- (147) Nielsen M. M., and Hjøllund E.: Smoking and Diabetic
Microangiopathy. LANCET II, 533 - 534, 1978.
- (148) Nielsen N. V., and Lund F. S.: Diabetic Polyneuro-
pathy. Corneal Sensitivity, Vibratory Perception, and
Achilles Tendon Reflex in Diabetics. ACTA NEUROL. SCAN-
DINAV. 59, 15 - 22, 1979.
- (149) Oakley W. G., Pyke D. A., Tattersall R. B., and Watkins
P. J.: Long-term Diabetes. Q. J. MED. 43/169, 145 - 156,
1974.
- (150) Osawa G.: Basement Membrane Lesions and Proteinuria in
Diabetes Mellitus. ASIAN MED. J. 23/5, 346 - 359, 1980.
- (151) Ostrander L. D., Francis T., Hayner N. S., Kjelsberg M.
O., and Epstein F.H.: The Relationship of Cardiovascu-
lar Disease to Hyperglycemia. ANN. INTERN. MED. 62,
1188 - 1198, 1965.
- (152) Paetkau M. E., Boyd T. A. S., Winship B., and Grace M.:
Cigarette Smoking and Diabetic Retinopathy. DIABETES 26,
46 - 49, 1977.

- (153) Palmberg P. F.: Diabetic Retinopathy. DIABETES 26, 703 - 709, 1977.
- (154) Palumbo P. J., Elveback L. R., Chu C.-P., Connolly D. C., and Kurland L. T.: Diabetes Mellitus: Incidence, Prevalence, Survivorship, and Causes of Death in Rochester, Minnesota, 1945 - 1970. DIABETES 25, 566 - 573, 1976.
- (155) Panzram G., Marx M., Frommhold E. und Barthel R.: Untersuchungen über Sterblichkeit, erlebte Diabetesdauer und Todesursachen unter den Verstorbenen einer geschlossenen Diabetespopulation. WIEN. KLIN. WSCR. 89/5, 147 - 150, 1977.
- (156) Paz-Guevara A. T., Hsu T.-H., and White P.: Juvenile Diabetes Mellitus After Forty Years. DIABETES 24, 559 - 565, 1975.
- (157) Pell S., and D'Alonzo C. A.: Some Aspects of Hypertension in Diabetes Mellitus. JAMA 202/1, 104 - 110, 1967.
- (158) Pell S., and D'Alonzo C. A.: Factors Associated With Long-Term Survival of Diabetics. JAMA 214/10, 1833 - 1840, 1970.
- (159) Pense G., Panzram G., Pissarek D., Meinhold J., Müller W., Leder H., Kaselow D. und Adolph W.: Qualität der Stoffwechselführung und Angiopathie bei 180 Langzeitdiabetikern mit mindestens 20jähriger Krankheitsdauer. SCHWEIZ. MED. WSCR. 103, 1125 - 1129, 1973.
- (160) Peterson C. M., and Jones R. L.: Minor Hemoglobins, Diabetic "Control", and Diseases of Postsynthetic Protein Modification. ANN. INTERN. MED. 87/4, 489 - 491, 1977.
- (161) Pietri A., Ehle A. L., and Raskin P.: Changes in Nerve Conduction Velocity After Six Weeks of Glucoregulation With Portable Insulin Infusion Pumps. DIABETES 29, 668 - 671, 1980.
- (162) Pirart J.: Diabetic Neuropathy: a Metabolic or a Vascular Disease. DIABETES 14, 1 - 9, 1965.
- (163) Pirart J.: Diabète et complications dégénératives. Présentation d'une étude prospective portant sur 4400 cas observés entre 1942 et 1973. DIABETE METABOL 3, 97 - 107 (Première partie), 173 - 182 (Deuxième partie), 245 - 256 (Troisième et dernière partie). 1977.
- (164) Pirart J.: Do Degenerative Complications Differ Between Normal-weight and Obese Diabetics? EXCERPTA MEDICA I. C.S. 454, 270 - 276, 1979.

- (165) Preston F. E., Ward J. D., Marcola B. H., Porter N. R., Timperley W. R., and O'Malley B. C.: Elevated B-Thromboglobulin Levels and Circulating Platelet Aggregates in Diabetic Microangiopathy. LANCET I/8058, 238 - 239, 1978.
- (166) Rasio E. et Bendayan M.: Le métabolisme du tissu capillaire et ses anomalies au cours du diabète. DIABETE METABOL. 4, 57 - 62, 1978.
- (167) Raskin P.: Diabetic Regulation and Its Relationship To Microangiopathy. METABOLISM 27/2, 235 - 252, 1978.
- (168) Reckless J. P. D., Betteridge D. J., Wu P., Payne B., and Galton D. J.: High-Density and Low-Density Lipoproteins and Prevalence of Vascular Disease in Diabetes Mellitus. BR. MED. J.1, 883 - 886, 1978.
- (169) Reddi A. S.: Diabetic Microangiopathy. I. Current Status of the Chemistry and Metabolism of the Glomerular Basement Membrane. METABOLISM 27/1, 107 - 124, 1978.
- (170) Reimann H. und Bollinger A.: Pseudohypertonie bei Mediasklerose. SCHWEIZ. MED. WSCHR. 104, 1813 - 1816, 1974.
- (171) Rogers W. R., and Holcomb B.: Lengthy Diabetes: Causes and Effects. ARCH. INTERN. MED. 105, 746 - 751, 1960.
- (172) Romen W.: Zur Morphologie und Pathogenese der diabetischen Glomerulosklerose. KLIN. WOCHENSCHR. 58, 1013 - 1022, 1980.
- (173) Rosen A. J., De Palma R. G., and Victor Y.: Risk Factors in Peripheral Atherosclerosis. ARCH. SURG. 107, 303 - 308, 1973.
- (174) Roth A. M. : Diabetic Retinopathy: Pathophysiology. METABOL. OPHTHALMOL. 1, 35 - 38, 1976.
- (175) Ryan J. R., Balodimos M. C., Chazan B. I., Root H. F., Marble A., White P., and Joslin A. P.: Quarter Century Victory Medal for Diabetes: A Follow-up of Patients One to 20 Years Later. METABOLISM 19/7, 493 - 501, 1970.
- (176) Ryono M., Satogami E., Kajino I. et al.: The Incidence of Ischemic Heart Disease in Diabetes Mellitus. WAKAYAMA MED. SOC. 28/3, 179 - 185, 1977.

- (177) Sachs L.: Angewandte Statistik: Planung und Auswertung, Methoden und Modelle. Springer, Berlin/Heidelberg/ New York, 1974.
- (178) Sachse G., Laube H., Mäser E., and Federlin K.: Effect of a Long-Term Acarbose Therapy on the Metabolic Control of Sulphonylurea-Treated Diabetic Patients. DIABETOLOGIA 22, 122, 1982.
- (179) Sandahl Christiansen J., and Nerup J.: Smoking and Diabetic Nephropathy. LANCET I, 605, 1978.
- (180) Santen R. J., Willis P. W., and Fajans S. S.: Atherosclerosis in Diabetes Mellitus. Correlations With Serum Lipid Levels, Adiposity, and Serum Insulin Level. ARCH. INTERN. MED. 130, 833 - 843, 1972.
- (181) Sasaki A., Kamado K., and Horiuchi N.: A Changing Pattern of Causes of Death in Japanese Diabetics. Observations over Fifteen Years. J. CHRON.DIS. 31, 433 - 444, 1978.
- (182) Schimmler W.: Diabetes mellitus und Arterienelastizität. MONCH. MED. WSCHR. 112, 697 - 702, 1970.
- (183) Schlesinger F. G., Franken S., Van Lange L. Th. P., and Schwarz F.: Incidence and Progression of Retinal and Vascular Lesions in Long-term Diabetes. A Follow-up of a Group of Patients over 7 Years. ACTA MED. SCAND. 168/5-6, 483 - 488, 1960.
- (184) Schöffling K. und Hillebrand I.: Acarbose - ein neues therapeutisches Prinzip in der Behandlung des Diabetes mellitus. DEUTSCH. MED. WSCHR. 106, 1083 - 1084, 1981.
- (185) Segato T., Midena E., Piermarocchi S., Crepaldi G., and Tiengo A.: The Effect of Continous Subcutaneous Insulin Infusion Treatment on Proliferative Diabetic Retinopathy. AM. J. OPHTHALMOL. 94/5, 685 - 686, 1982.
- (186) Sharkey T. P.: Diabetes Mellitus - Present Problems and New Research. The Heart and Vascular Disease. J.AMER. DIET.ASS. 58, 336 - 344, 1971.
- (187) Shenfield G. M., Elton R.A., Bhalla I. P., and Duncan L. J. P.: Diabetic Mortality in Edinburgh. DIABETE METABOL. 5, 149 - 158, 1979.
- (188) Sima A. A. F., and Robertson D. M.: Peripheral Neuropathy in Mutant Diabetic Mouse [C 57 BL/Ks (db/bd)]. ACTA NEUROPATH. (BERL.) 41, 85 - 89, 1978.

- (189) Siperstein M. D., Forster D. W., Knowles H. C. Jr., Levine R., Madison L. L., and Roth J.: Control of Blood Glucose and Diabetic Vascular Disease. N. ENGL. J. MED. 296, 1060 - 1062, 1977.
- (190) Sonnenberg G. E., Chantelau E., Altenähr H., Berger M. und Berchtold P.: Die kontinuierliche subkutane Insulininfusion ermöglicht Normoglykämie bei Diabetes mellitus Typ I trotz Lockerung der Diätvorschriften. SCHWEIZ. MED. WSCHR. 112, 83 - 85, 1982.
- (191) Sorger K.: Immunfluoreszenzoptische Befunde an Nierenbiopsien von Diabetikern. ZBL. ALLG. PATHOL. U. PATHOL. ANAT. 121/4-5, 465 - 472, 1977.
- (192) Spiro R. G., and Spiro M. J.: Effect of Diabetes on the Biosynthesis of the Renal Glomerular Basement Membrane. DIABETES 20, 641 - 648, 1971.
- (193) Spiro R. G.: Search for the Biochemical Basis of Diabetic Microangiopathy. Claude Bernard Lecture. DIABETOLOGIA 12, 1- 14, 1976.
- (194) Spitz N.: Nerve Disease in Diabetes Mellitus. MED. CLIN. NORTH. AM. 62/4, 787 - 798, 1978.
- (195) Standl E., Dexel T., Lander T., Albert E. D., Scholz S., Greite J. H., Janka H. U., and Mehner H.: Association of HLA Antigens with Severity of Diabetic Retinopathy in Southern Germany. HORM. METAB. RES. SUPPL. 11, 81-86, 1981.
- (196) Steno Study Group: Effect of 6 Months of Strict Metabolic Control on Eye and Kidney Function in Insulin Dependent Diabetics with Background Retinopathy. LANCET I, 121 - 124, 1982.
- (197) Stieber J., Döring A. und Keil U.: Häufigkeit, Bekanntheits- und Behandlungsgrad der Hypertonie in einer Großstadtbevölkerung. Ergebnisse der Münchner Blutdruckstudie I. MÜNCH. MED. WSCHR. 124/35, 747-752, 1982.
- (198) Stratman F. W.: Zur Frage nach der Korrelation von Einstellungsqualität und Angiopathie bei langjährig mit Insulin behandelten Diabetikern. MED. WELT 22/37, 1437 - 1440, 1971.
- (199) Sudre Y., Abadie J. C., Marechaud R., Rossi R., Gouet D., Queron B.: Contrôle glycémique des diabétiques sous pompe à insuline. Comparaison avec les injections discontinues. SEM. HOP. PARIS 58/2, 1802 - 1804, 1982.

- (200) Sutherland D. E. R., Goetz F. C., Elick B. A., and Najarian J.S.: Experience with 49 Segmental Pancreas Transplantats in 45 Diabetic Patients. TRANSPLANTATION 34/6, 330 - 338, 1982.
- (201) Takazakura E., Nakamoto Y., Hayakawa H., Kawai K., Muramoto S., Yoshida K., Shimizu M., Shinoda A., and Takeuchi J.: Onset and Progression of Diabetic Glomerulosclerosis. A Prospective Study Based on Serial Renal Biopsies. DIABETES 24, 1-9, 1975.
- (202) Talaular M. und Willms B.: Behandlung des labilen Diabetes mit tragbaren Insulinpumpen. DTSCH. MED. WSCHR. 107, 419 - 423, 1982.
- (203) Tchobroutsky G.: Relation of Diabetic Control to Development of Microvascular Complications. DIABETOLOGIA 15, 142 - 152, 1978.
- (204) Trieb G., Nusser E., Aschke J. und Mohr H. J.: Die Ohrläppchenbiopsie, eine diagnostische Möglichkeit zur Früherfassung der diabetischen Mikroangiopathie. MED. WELT 23/47, 1742 - 1746, 1972.
- (205) Tze W.J., Thompson K.H., and Leichter J.: HbA_{1c} - an Indicator of Diabetic Control. J. PEDIATR. 93/1, 13 - 16, 1978.
- (206) UGDP: A Study of the Effect of Hypoglycemic Agents on Vascular Complications in Patients with Adult-onset Diabetes.
I. Design, Methods, and Baseline Results. DIABETES 19, 747 - 772, 1970.
III. Clinical Implications of UGDP-Results. JAMA 218/2, 1400-1410, 1971.
VI. Supplementary Report on Nonfatal Events in Patients Treated with Tolbutamide. DIABETES 25, 1125 - 1153, 1976.
- (207) Verdonk C. A., Palumbo P. J., Gharib H., and Bartholomew L. G.: Diabetic Microangiopathy in Patients with Pancreatic Diabetes Mellitus. DIABETOLOGIA 11, 395 - 400, 1975.
- (208) Vernet A., Fabre J. et Mulli J.-C.: Facteurs de risque artériel et rénal dans le diabète. SCHWEIZ. MED. WSCHR. 105/10, 296 - 303, 1975.
- (209) Viberti G. C., Pickup J. C., Jarret R. J., and Keen H.: Effect of Control of Blood Glucose on Urinary Excretion of Albumin and B₂-Microglobulin in Insulin-dependent Diabetes. N. ENGL. J. MED. 300, 638 - 641, 1979.

- (210) Vigorito C., Betocchi S., Bonzani G., Guidice P., Miceli D., Piscione F., and Condorelli M.: Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Diabetes Mellitus. Angiographic Study of 34 Diabetic and 120 Nondiabetic Patients. AM. HEART J. 100/6 I, 782 - 787, 1980.
- (211) Vlassara H., Brownlee M., and Cerami A.: Nonenzymatic Glycosylation of Peripheral Nerve Protein in Diabetes Mellitus. PROC. NATL. ACAD. SCI. 78/8, 5190 - 5192, 1981.
- (212) Waller B. F., Palumbo P. J., Lie J. T., and Roberts W. C.: Status of the Coronary Arteries at Necropsy in Diabetes Mellitus with Onset After Age 30 Years. Analysis of 229 Diabetic Patients With and Without Clinical Evidence of Coronary Heart Disease and Comparison to 183 Control Subjects. AM. J. MED. 69/4, 498 - 506, 1980.
- (213) Wassermann C.: Insulin. Der Kampf um eine Entdeckung. Bertelsmann Reinhard Mohn GmbH, Gütersloh.
- (214) Watkins P. J., Parsons V., and Bewick M.: The Prognosis and Management of Diabetic Nephropathy. CLIN.NEPHROL. 7/6, 243 - 249, 1977.
- (215) Wehner H.: Morphologie der diabetischen Nephropathie. MONCH. MED. WSCHR. 119/15, 489 - 492, 1977.
- (216) West K. M., Erdreich L. S., and Stober J. A.: Absence of a Relationship Between Smoking and Diabetic Microangiopathy. DIABETES CARE 3/2, 250 - 252, 1980.
- (217) Westberg N. G., and Michael A. F.: Immunohistopathology of Diabetic Glomerulosclerosis. DIABETES 21, 163 - 174, 1972.
- (218) Westberg N. G.: Biochemical Alterations of the Human Glomerular Basement Membrane in Diabetes. DIABETES 25, SUPPL. 2, 920 - 924, 1976.
- (219) White M. C., Kohner E. M., Pickup J. C., and Keen H.: Reversal of Diabetic Retinopathy by Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: A Case Report. BR. J. OPHTHALMOL. 65, 307 - 311, 1981.
- (220) Wieland O. H.: Zur Rolle der Hyperglykämie in der Pathobiochemie des Diabetes mellitus. VERH. DTSCH. GES.INN. MED., 1 - 12, 87. Kongreß, Wiesbaden 1981.

- (221) Wilms B., Karlheim S. und Ehlers C. Th.: Untersuchungen zur diabetischen Makroangiopathie. In Hild R., Spaan H. (Hrsg.): Therapiekontrolle in der Angiologie. Witzstrock, Baden-Baden/Brüssel/Köln/New York, 230 - 232, 1979.
- (222) Winegard A. I., and Greene D. A.: Diabetic Polyneuropathy: The Importance of Insulin Deficiency, Hyperglycemia, and Alterations in Myoinositol Metabolism in its Pathogenesis. N. ENGL. J. MED. 295, 1416 - 1421, 1975.
- (223) Zöller H.: Gerinnungs- und Fibrinolysesystem bei den vaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie. KLIN. WOCHENSCHR. 56, 789 - 795, 1978.

VII. Lebenslauf

Am 2. Mai 1957 wurde ich, Sibylle Sabine Brigitte Adam, als älteste Tochter des Rationalisierungsingenieurs Dr. Ing. Harri Adam und seiner Ehefrau, der Lehrerin Eva-Maria Adam-Schorm (geb. Schorm) in West-Berlin geboren.

Von 1964 - 1968 besuchte ich die Volksschule in Neuwied/Rhein und in München. Das Abitur bestand ich 1977 am Michaeli-Gymnasium in München. Zum Wintersemester 1977/1978 nahm ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München auf. Das Physikum legte ich 1979 ab, den 1. und 2. Teil des Staatsexamens 1980 und 1982. 1983 bestand ich den 3. Teil der Ärztlichen Prüfung und erhielt im November 1983 die Approbation als Ärztin.

